



## Granümatöz Polianjitis ve İnflamatuvar Miyozit Birlikteliği: Bir Olgu Sunumu

Derya Yıldırım<sup>1</sup>, Fatma Sıla Eroğlu<sup>1</sup>, Hamit Küçük<sup>1</sup>, Hazan Karadeniz<sup>1</sup>

1 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Geliş: 05.12.2022; Revizyon: 17.05.2023; Kabul Tarihi: 25.05.2023

### Öz

Granümatöz polianjitis (GPA, eski adıyla Wegener granümatozisi), en sık üst ve alt solunum yolları ile böbrekleri etkileyen bir hastalıktır. Orta ve küçük çaplı damarlarda nekrotizan vaskülit ve granümatöz inflamasyon ile karakterizedir. GPA seyri esnasında birçok organda granülomlar veya vaskülit görülebilir, hastalığın tuttuğu organa özgü semptomlar ortaya çıkar.

İdiyopatik inflamatuvar miyopatiler (IIM) tanısı geleneksel olarak iskelet kası zayıflığı kliniği ile elektromiyografide spesifik bulgular (spontan fibrilasyonlar, keskin pozitif dalgalar, düşük güçlü/kısa süreli polifazik motor üniteler), kas enzimlerinin yüksek serum seviyeleri ve kas biyopsisinde karakteristik histopatolojik değişikliklerle konulan inflamatuvar hastalıklardır. Miyozit ile ilişkili ve miyozite spesifik otoantikolar ve manyetik rezonans görüntülemesi (MRI), tanıyı desteklemek için giderek daha fazla kullanılmaktadır. IIM'nin alt türleri şunları kapsar: polimiyozit (PM), dermatomiyozit (DM), inklüzyon cisimciği miyoziti (IBM) ve immün aracılı nekrotizanmiyopati (IMNM).

Romatolojik hastalıklarda ortak otoimmün yolakların bulunması sebebiyle ko-insidansa sık rastlanılmaktadır. Ancak küçük damar vaskülit ile inflamatuvar miyozit birlikteliği sık rastlanan bir durum değildir. Bu yazıda, kliniğimizde takip edilen granümatöz polianjitis ve sonradan gelişen inflamatuvar miyozit birlikteliği olgusu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Granümatöz Polianjitis, İdiyopatik İnflamatuvar Miyozit, koinsidans

## Granulomatosis with Polyangiitis and Inflammatory Myositis: A Case Report

### Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA, formerly known Wegener's granulomatosis) is a disease that mostly affects the upper and lower respiratory tract and kidneys. It is characterized by small to medium vessel necrotizing vasculitis with granulomatous inflammation. Granulomas or vasculitis can be seen in many organs during the course of GPA, and symptoms may occur specific to affected organs.

Idiopathic inflammatory myopathies (IIM) are inflammatory diseases that are traditionally diagnosed by the clinic with skeletal muscle weakness, specific findings in electromyography (spontaneous fibrillations, positive sharp waves, low-amplitude/short-duration polyphasic motor potentials), elevated muscle enzymes, and characteristic histopathological findings in skeletal muscle specimens. Myositis-specific and myositis-associated autoantibodies, and magnetic resonance imaging (MRI) are also increasingly being used to support the diagnosis. IIM includes these subtypes: polymyositis (PM), dermatomyositis (DM), inclusion body myositis (IBM), and immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM).

Collaboration of autoimmune diseases is an expected clinical condition due to similar immunologic pathways. However, the coexistence of the small vessel vasculitis and inflammatory myositis is rare. Here, we present a case report of a patient with granulomatous polyangiitis who subsequently developed inflammatory myositis.

**Keyword:** Granulomatosis with Polyangiitis, Idiopathic Inflammatory Myositis, coincidence.

DOI: 10.5798/dicletip.1313436

**Correspondence / Yazışma Adresi:** Fatma Sıla Eroğlu, Emniyet, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı Ankara, Türkiye e-mail: fatmasilaeroglu.md@gmail.com

## GİRİŞ

Granülamatöz polianjitis (GPA), ya da önceki adıyla Wegener granüloatozisi (WG), nadir görülen, farklı organ sistemlerini etkileyerek nekroz, granülamatöz inflamasyon ve vaskülit ile sonuçlanan bir multi-sistem hastalığıdır. Uluslararası Chapel Hill Konsensus Konferansı (CHCC) vaskülit sınıflandırmasına göre antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili küçük ve orta çaplı damar vaskülitini kabul edilen GPA, en sık üst ve alt solunum yolları ile böbrekleri etkilemektedir<sup>1</sup>.

GPA'nın prevalansı, Amerika Birleşik Devletleri için her 100.000 kişide 3.1 ile 9.1 olgu arası şeklinde bildirilmiş olmakla beraber, daha güncel bir çalışmada prevalansın (100.000'de 21.8 olgu) ve yıllık insidansın (100.000'de 1.3 olgu) daha önceye göre arttığı gösterilmiştir<sup>2</sup>.

İdiopatik inflamatuvar miyopatiler (IIM), bir diğer ismiyle miyozitler, otoimmün hastalıkların heterojen bir grubu olup klinik prezentasyonları, tedaviye olan yanıtları ve prognozları çeşitlilik gösterir<sup>3</sup>. Miyozitler; sistemik lupus eritematozus (SLE), sistemik skleroz (SSc; skleroderma), mikst konnektif doku hastalığı (MCTD), ve daha az sıklıkla romatoid artrit (RA) ve Sjögren sendromu (SS) gibi başka bir romatolojik hastalığa eşlik edebilirler<sup>4,5</sup>. Kas tutulumu, subklinik ya da hafif seyirli olabilir. Kas tutulumlarında kreatin kinaz (CK) düzeylerinde hafif yükselme görülebilir ve bazen bu durum, kas tutulumunun tek göstergesi de olabilir.

Sonuçta, otoimmün hastalıklara inflamatuvar miyozit eşlik etmesi beklenen bir durumken vaskülitlere eşlik etmesi pek olağan değildir. Burada, üst ve alt solunum sistemi semptomları ile inflamatuvar miyoziti bulunan bir GPA olgusu sunulmaktadır.

## OLGU

Hastanın klinik bilgilerinin alınması ve yayınlanması için hastadan bilgilendirilmiş onam formu imzalı olarak alınmıştır.

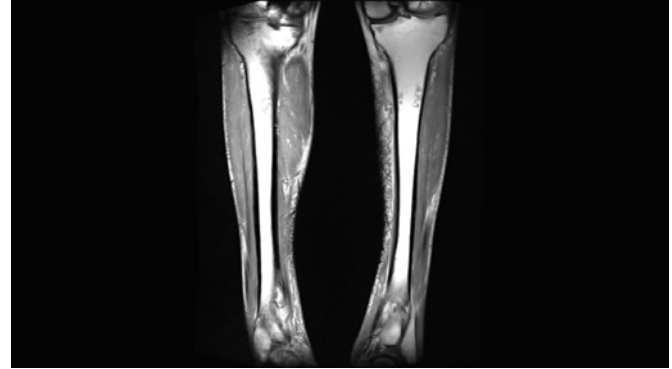
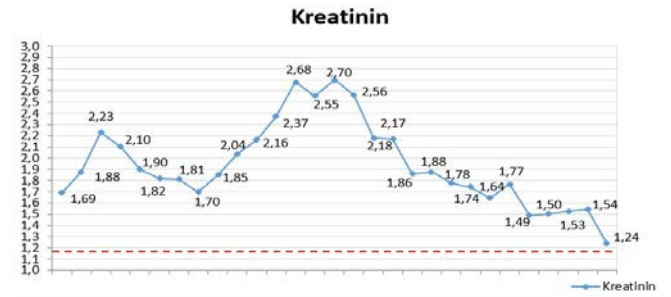
53 yaşında erkek hasta, klinik olarak pretibial ödem, hematüri ve proksimal kas güçsüzlüğü şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. 3 yıl önce fokal nekrotizan glomerülo nefrit ve trakeobronşial tutulum ile Uluslararası Chapel Hill Konsensus Konferansı (CHCC) vaskülit sınıflamasına göre GPA tanısı alan hasta, mikofenolat mofetil 2 gram/gün tedavisi ile takip edilmekteydi. Femur başında gelişen aseptik nekroz sebebiyle prednizolon kullanımına devam etmiyordu. Başvurusu esnasında idrar renginde koyulaşma, bacaklarda ödem, ateş, halsizlik gibi konstitusyonel semptomları ve bacaklarda güçsüzlük şikayeti mevcuttu. Fizik muayenesinde alt ekstremitelerde 3/5 motor güç kaybı ile bilateral gastroknemius ve tibialis anterior kaslarında hassasiyet mevcuttu. Ateşi 39,5 o C, tansiyon arteriyal: 160-80, nabız: 96, solunum sayısı 24'tü. Solunum sesleri doğal olan hastanın pretibial ödemi 4+ ve Homans bulgusu pozitif. Laboratuvar değerlendirmelerinde glomerüler filtrasyon oranı düşük, proteinüri artmış ve kas enzimleri belirgin yüksekti (Tablo 1). İdrar sedimentinde akantositler ve fragmanite eritrositler mevcuttu. Doppler ultrason değerlendirmede alt ekstremitelerde herhangi bir düzeyde venöz obstrüksiyon izlenmedi. Krural manyetik rezonans görüntüleme (MRI), her iki krural kaslarda da tüm fasiyal planlarda yaygın ödematöz görüntü ve efüzyon raporlandı (Resim 1). Ayrıca, subkutanöz adipoz doku ile yumuşak dokuda miyozit ile uyumlu ödem gösterildi. Sekonder olarak miyozite sebep olabilecek nedenler detaylıca değerlendirildi.

Hastanın, toksik sebeplerden miyozit yapan ilaçlar ve maddelerin hiçbirini (statin, kolşisin, hidrosiklorokin, alfa interferon, kokain, penisilin, propiltiourasil) kullanmadığı görüldü. Geçirmiş viral enfeksiyonu yoktu, HIV panelleri negatifti. Hastadan inflamatuvar miyozit için miyozit antikörleri, miyozit spesifik otoantikor testleri, antinükleer antikor panelleri istendi. MR ile tutulumun en yoğun olduğu kas olan tibialis anterior kasından biyopsi alınması planlandı. Yapılan elektromiyografik incelemede (EMG), etkilenen kas grubunda motor nöropati rapor edildi. Antinükleer antikor pozitif; antisentetaz antikörleri, anti-SRP antikörleri, anti-Mi-2 antikörleri, anti-MDA5 antikörleri, anti-NXP-2 antikörleri, anti-TIF-1 gama antikörleri, anti-SAE antikörleri, anti-HMGCR antikörleri, anti-SM antikörleri ve anti-Scl-70 antikörleri ise negatifti. Patolojik incelemede, CD45 (LCA) immünohistokimyasal boyaması ile perimisyal dokudaki venüllerin etrafında inflamatuvar hücreler, perimisyal boşlukta ve kasların arasında ise lenfositler saptandı. Elektromiyografide miyopatik patern miyopatik motor ünite potansiyelleri ve fibrilasyon, spontan keskin dalgalar saptanan hastaya inflamatuvar miyozit tanısı konularak 20 mg/gün dozunda metil prednizolon başlandı. Hastanın kas güçsüzlüğü ve yürüme güçlüğü şikayetleri azaldı ancak semptomlarında tamamen kesilme olmadı. CK seviyesinde steroid kullanımına bağlı düşüş görüldü. Hastaya akut renal tutulum nedeniyle 4 günlük plazmaferez rejimini planlandı. Plazmaferezin ardından, renal fonksiyonlarda düzelme ile beraber kas semptomları da belirgin iyileşti. Plazmaferez sonrası kreatinin seviyeleri bazal seviyeye geriledi, idrar sedimenti takiplerde normalleşti ve proteinürisi 1 gram gün civarı stabil hale geldi. (Grafik 1) Hasta, 2 gram/ gün dozunda siklofosamid tedavisi 3 gram verilme planı ile taburcu edildi.

**Tablo I:** Hastanın laboratuvar değerleri

	Tanı dönemi	Atak zamanı	Tedavi sonrası
Kreatinin (mg/dL)	3,78	4,95	1,48
Kan üre azotu (BUN, mg/dL)	50	62	31
Proteinüri (24 saat, mg/gün)	2500	3000	1500
CRP (mg/L)	78	144	11
Sedimentasyon (mm/saat)	100	90	12
Kreatin kinaz (U/L)	23	720	62
ANA(IFA, titre, tip)	1+, nukleolar	1+, nukleolar	yapılmadı
ENA profili	negatif	negatif	negatif
ANCA (IFA,tip)	2+, PR-3	3+PR-3	yapılmadı
Antids DNA	negatif	negatif	negatif
AFAS antikörleri	negatif	negatif	negatif
C3(mg/dL)	62	60	110
C4(mg/dL)	11,2	10	38,2

C: kompleman, ANA: antinükleer antikor, ANCA: anti nötrofil sitoplazmik antikor, CRP: C reaktif protein, ENA: ekstraktabl nukleer antijen, IFA: immunfloresan antikor testi

**Resim 1:** Krural kasların Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ile oluşturulmuş lateral kesiti, inflamasyon ile uyumlu görünüm**Grafik 1:** Hastanın kreatinin düzeyleri

## TARTIŞMA

GPA, küçük ve orta çaplı damar duvarlarında nekrotizan inflamasyon ve fibrinoid nekroz ile seyreden, bulunduğu dokuda nekrotizan granülomların da eşlik edebildiği bir vaskülitir. Hastalarda tipik olarak ateş, halsizlik, kilo kaybı

gibi spesifik olmayan genel semptomlar görülmektedir. Hastanın klinik bulguları etkilenen damar yatağına göre değişiklik göstermekle beraber, akciğerler ve böbrekler en sık tutulan yapılardır. Daha az yaygın olan komplikasyonlar içerisinde GPA enteriti/koliti, myokardit, perikardit; alt genitoüriner sistem, parotis bezi, tiroid, karaciğer ya da meme tutulumları sayılabilir<sup>6,7</sup>.

Hastalıkta birlikte immunsupresif kullanımı, özellikle de steroid kullanımı ile beraber dokümanite kas güçsüzlüğü yaygın olarak görülmüş ve raporlanmıştır<sup>8</sup>. Ancak inflamatuvar miyozit birlikteliği aynı sıklıkta değildir. Bu hastalıkta görülen inflamasyon, damarların yanı sıra kas gibi çeşitli bağ doku komponentlerini de etkileyebilmektedir. Bunun bir örneği, hastaların yaklaşık yüzde 50'sinde oküler tutulumun bir parçası olan ekstraoküler kas miyozitidir<sup>9,10</sup>. Her ne kadar inklüzyon cisimcikli miyozit gibi miyozitlerde distal tutulum da görülebilse de, tipik inflamatuvar miyozitler daha çok proksimal gövde kaslarını tutma eğilimindedir<sup>3,11</sup>. Ancak, özellikle GPA gibi sistemik inflamatuvar hastalıklar ile birlikte olduklarında ekstraoküler kas miyoziti gibi atipik prezentasyonlar görülmektedir<sup>10</sup>. Bu vakada da distal kasların daha çok tutulmuş olması bu prezentasyonlara bir örnek olarak gösterilebilir. Daha önce vaka bildirim düzeyinde ANCA ile ilişkili vaskülit (AAV) ve inflamatuvar miyozit birliktelikleri gösterilmiştir. MPO antikor pozitif AAV ile ilişkilendirilen 4 vakadan 3'ünde MRI kas ödemi lehine pozitif bulgu göstermiştir<sup>12-14</sup>.

Bu vakalardan sadece Kim ve arkadaşlarının sunduğu vakada renal ve pulmoner tutulum olmakla beraber birinde kas dışında tutulum olmamış, diğer ikisinde ise sadece pulmoner fibrozis ile prezante olmuştur<sup>14</sup>. Kas biyopsi bulguları fibrinoid nekroz, perimisyal vaskülit ve nekrozitan granümatöz vaskülit olarak raporlanmıştır. Bizim biyopsi bulgularımız perimisyal vaskülit olarak gelişmiştir. 2 vakada

CK değerleri hiç yükselmemiş, diğer ikisinde 4-5 kat civarı seyretmiştir<sup>13,14</sup>. Bizim hastamızın CK değerleri de maksimum 4 katına kadar çıkıp sonra gerilemiştir.

PR-3 ANCA pozitif olan iki vaka bildirimini daha mevcuttur<sup>15,16</sup>. Bu vakalardan Akagi ve arkadaşlarının raporladığı vaka incelendiğinde renal tutulumu olan hastada MRI'da kas ödemi bulguları, CK değerlerinde 4-5 kata kadar yükselme ve biyopside arteriolde fibrinoid nekroz mevcuttu<sup>16</sup>. Vaka seyir ve yaş grubu olarak bizim hastamızla benzerlik göstermektedir.

Sonuç olarak, inflamatuvar miyozitlerin çeşitli otoimmün hastalıklarla birlikteliği beklenen bir durum olsa da, vaskülitlerle olan ilişkisi hakkında veriler oldukça sınırlıdır. Olgumuzda gözlemlediğimiz granümatöz polianjitise eşlik eden inflamatuvar miyozit, beklenmeyen bir bağ doku tutulumu olup, bu yönüyle literatüre katkısı önem taşımaktadır. Dolayısıyla vaskülit ve inflamatuvar miyozit ilişkisi ile ilgili ileri araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Onam Formu:** Hastanın klinik bilgilerinin alınması ve yayınlanması için hastadan bilgilendirilmiş onam formu imzalı olarak alınmıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını bildirmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu çalışma herhangi bir fon tarafından desteklenmemiştir.

**Declaration of Conflicting Interests:** The authors declare that they have no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** No financial support was received.

## KAYNAKLAR

1. Puéchal X. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Joint Bone Spine. 2020 Dec;87(6):572-578.
2. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The Epidemiology of Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Vasculitis in Olmsted County, Minnesota: A Twenty-Year US Population-

- Based Study. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Dec;69(12):2338–50.
3. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2021 Dec 2;7(1):86.
  4. Mahler M, Miller FW, Fritzler MJ. Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome: A comprehensive review. *Autoimmunity Reviews.* 2014 Apr;13(4–5):367–71.
  5. Ozturk E, Kiter G, Cobankara V, Senel S, Yuncu G. Wegener Granulomatosis Accompanying Rheumatoid Arthritis: A Case Report. *Tur Toraks Der.* 2011 Jun 1;12(2):72–5.
  6. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): Clinical aspects and treatment. *Autoimmunity Reviews.* 2014 Nov;13(11):1121–5.
  7. Department of Imaging and Pathology, KU Leuven, Leuven, Belgium, Gadeyne L, Department of Pathology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium, Henckaerts L, Department of Microbiology and Immunology, KU Leuven, Leuven, Belgium, Department of General Internal Medicine, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium, et al. Granulomatosis with polyangiitis with breast involvement mimicking metastatic cancer: Case report and literature review. *Eur J Rheumatol.* 2020 Jan 14;7(1):41–3.
  8. Dutcher JS, Bui A, Ibe TA, et al. ANCA-associated vasculitis and severe proximal muscle weakness. *Baylor University Medical Center Proceedings.* 2021 May 4;34(3):384–6.
  9. Almouhawis HA, Leao JC, Fedele S, Porter SR. Wegener's granulomatosis: a review of clinical features and an update in diagnosis and treatment. *J Oral Pathol Med.* 2013 Aug;42(7):507–16.
  10. Ismailova DS, Abramova JV, Novikov PI, Grusha YO. Clinical features of different orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018 Sep;256(9):1751–6.
  11. Dimachkie M, Barohn R. Inclusion Body Myositis. *Semin Neurol.* 2012 Nov 1;32(03):237–45.
  12. Department of Rheumatology, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, Hiroshima, Japan, Oiwa H, Kurashige T, Department of Neurology, National Hospital Organization Kure Medical Center/Chugoku Cancer Center, Japan. Muscle weakness as a presenting symptom in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Rheumatol [Internet].* 2018 Jun 1 [cited 2023 Apr 17];5(2). Available from: <https://eurjrheumatol.org//en/muscle-weakness-as-a-presenting-symptom-in-anca-associated-vasculitis-133086>.
  13. Kim MY, Bae SY, Lee M, et al. A case of ANCA-associated vasculitis presenting with calf claudication. *Rheumatol Int.* 2012 Sep;32(9):2909–12.
  14. Nagiah S, Saranapala DMM. Severe proximal muscle weakness with normal CK as a presenting feature of ANCA-associated vasculitis. *BMJ Case Rep.* 2020 Jan;13(1):e232854.
  15. Ojima Y, Sawada K, Fujii H, et al. Anti-neutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis (AAV) Restricted to the Limbs. *Intern Med.* 2018 May 1;57(9):1301–8.
  16. Akagi T, Nishimura H, Mukai T, Morita Y. Necrosis of the gastrocnemius muscle in microscopic polyangiitis. *BMJ Case Reports.* 2018 Jan 26;bcr-2017-223585.