OLGU SUNUMU/ CASE REPORT
Ege Klin Tıp Derg 2020;58 (1):100-103

Tanısı Gecikmiş Bir Granülomatöz Polianjitis Olgusu

A Case of Delayed Diagnosis of Granulomatous Polyangiitis

D. İlgül BİLGİN* 0000-0001-8319-1815
Kıymet Handan KELEKÇİ* 0000- 0002-3987- 5627
Ali KARAKUZU* 0000-0002-9962-9137
Fahri GÖKHAN* 0000-0003-0133-6748
Hediye EKER* 0000-0002-3857-0848
Aydın ŞAHİN**0000-0001-7550-8413

*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmir
*İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Patoloji Kliniği, İzmir

Yazışma Adresi: D. İlgül BİLGİN
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, İzmir

Geliş Tarihi:24/02/2020
Kabul Tarihi:06/03/2020

Öz

Granülomatöz polianjitis(GPA), eski adıyla Wegener granülomatozu, birçok organdaki küçük ve orta boy damarları tutan ama en sık olarak üst ve alt solunum yolları ve böbrekleri etkileyen çok nadir bir sistemik vaskülittir. Deri ve eklemler sıklıkla tutulabilir. Ateş, kilo kaybı, halsizlik, terleme, myalji, artralji gibi nonspesifik sistemik semptomlar ya da organa özgü semptomlar başlangıç yakınması olabilir. Üst solunum yollarında inflamasyon, anormal akciğer grafisi, anormal idrar sedimenti ve biyopside granülomatöz inflamasyon varlığı GPA tanısında yardımcıdır. Palpabl purpura, dijital enfarktlar, kutanöz ülserasyon gibi sık rastlanan vaskülit bulguları dışında vezikül, papül, subkutan nodül, pyoderma gangrenozum gibi deri bulguları da görülebilir. On yıldır üst solunum yolu tutulumuna ait semptomları ve son iki aydır multipl deri ülserleri olan, tanısı geç konan GPA'li hastayı sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Granülomatöz polianjitis, Wegener granülomatozu, Vaskülit

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis (GPA), formerly Wegener's granulomatosis, is an extremely rare systemic vasculitis that affects small-and-medium sized vessels in many organs but most commonly affects the upper and lower respiratory tract and kidneys. Skin and joints can be frequently involved. Nonspesific systemic symptoms such as fever, weight loss, weakness, sweating, myalgia, arthralgia or organ-specific symptoms may be the initial complaint. Inflammation in the upper respiratory tract, abnormal chest radiography, abnormal urine sediment and presence of granulomatous inflammation on biopsy can aid in diagnosis of GPA. Apart from common vasculitis findings such as palpable purpura, digital infarcts, cutaneous ulceration, skin findings such as vesicle, papule, subcutaneous nodule, pyoderma gangrenosum can also be seen. We present a lately diagnosed case of GPA; having the symptoms of upper respiratory tract involvement for ten years and multiple skin ulcers for the last two months.

Keywords:, Granulomatosis with polyangiitis, Wegener's granulomatosis, Vasculitis

Giriş

Granülomatöz polianjitis; üst ve alt solunum yolları ile böbrek tutulumu başta olmak üzere, vücutta herhangi bir organı etkileyebilen orta ve küçük çaplı damarları tutan bir vaskülit formudur. Hastalığın yıllık insidansı milyonda 5-10 olup, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. Üst solunum yollarından sonra en sık tutulan organ akciğerlerdir (1). Böbrekler, deri, periferik ve santral sinir sistemi, göz, kalp ve gastrointestinal sistem de tutulabilir (2). ANCA (Anti nötrofilik sitoplazmik antikor) ile ilişkili otoimmün mekanizmaların aracılık ettiği hastalığın tam nedeni bilinmemekle birlikte; genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin neden olduğu ileri sürülmektedir.

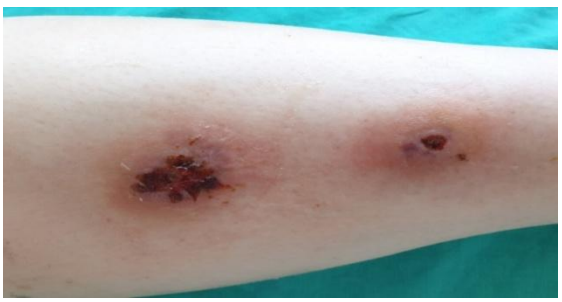
Burunda Staphylococcus aureus (S.aureus) taşıyıcılığının da hastalığın nükslerinde etkili olduğu saptanmıştır. Hastalığın patofizyolojisini yansıtan granülom yapıları ile küçük ve orta çaplı damar vasküliti önemli patolojik bulgularıdır (3).

Granülomatöz polianjitis tanısında, 1990 yılında "Amerikan Romatoloji Derneği" tarafından belirlenen ölçütler kullanılmaktadır: 1.Anormal idrar sedimenti (eritrosit silendirler veya büyük büyütmede her alanda >5 eritrosit), 2.Nazal akıntı ve oral ülser, 3.Anormal göğüs grafisi (nodüller, kaviteler veya sabit infiltratlar) ve 4.Biyopside granülomatöz inflamasyon. Bu dört ölçütten en az iki tanesinin bulunması ile tanı konabilmektedir. ANCA pozitifliği de tanıyı destekleyen ve tedavinin takibinde gereken immünolojik bir belirteçtir (1,2). Sınırlı/lokalize ve sistemik/diffüz form olarak iki tipi tanımlanmıştır. Lokalize tip daha çok gençlerde ve kadınlarda görülüp, daha iyi prognoza sahip tiptir. Deri bulguları sınırlı tip ile ilişkili olabilmektedir. Sistemik tipi fulminan başlayabilir veya progresyon göstererek şiddetli forma dönüşebilir (1).

Böbrek tutulumunun olması hayatı tehdit eden ve prognozu belirleyen önemli faktörlerdendir(2). Hastalığın erken dönemde tanısı ve tedavisi hastalığın ilerlemesini önleyebilmekte ve sağkalım süresini uzatabilmektedir.

Olgu

38 yaşındaki kadın hasta; deride sert şişlikler olarak başlayıp sonra açılıp ülserleşen akıntılı deri lezyonları yakınması ile başvurdu. Hasta hikâyesinde iki aydır olan deri şikâyetlerinin yanında, on yıldır spontan burun kanaması, tat alma bozukluğu, işitme güçlüğü olduğunu tanımladı. Hasta burun tıkanıklığı ve kulak akıntıları nedeniyle kronik otitis media, kronik sinüzit, nazal septum perforasyonu, subepiglottik stenoz tanıları almıştı. 15 yıl önce de hastanın sol ayak bileğindeki şişlik nedeni ile "reaktif artrit" tanısı alarak 7 yıl metoreksat ve metilprednisolon tedavisi kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde; gövde ve ekstremitelerde deriye ağızlaşan, zımba deliği benzeri keskin sınırlı, etrafı eritemli, ağrılı, pürülan akıntılı multipl ülsere lezyonlar saptandı (Resim 1 ve Resim 2).

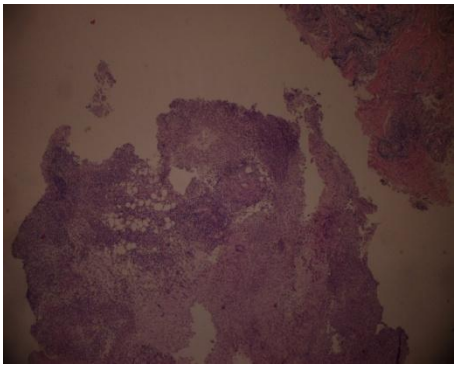


Resim 1. Sol bacak anteriorunda nekrotik ülserler



Resim 2 . Vücutta yaygın zımba deliği görünümlü keskin sınırlı derin ülserler

Hastada lenfadenopati saptanmadı. Kulak burun boğaz kliniği tarafından da nazal septum perforasyonu ve işitme kaybı olduğu doğrulandı. Hastanın rutin biyokimya, tam kan ve idrar tetkikleri sedimentasyon (40 mm/saat), CRP (28,73 mg/L) yüksekliği, lökositoz (13.100/mm^3) ve anemi (Hb: 10,4 g/dl) dışında normaldi. Kompleman (C3 -C4) seviyeleri normal olan hastada, antikorlardan c-ANCA (PR3 ANCA) pozitif (> 1/10), p-ANCA (MPO ANCA) negatif olarak raporlandı. Antifosfolipid ve antikardiyolipin antikorlar, ANA ve ENA negatif bulundu. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı akciğer tomografisinde sağ akciğer üst lob anterior segmentte toplam 3 adet, en büyüğü 18 mm çapında kaviter nodüller, sol alt lob posterior segmentte de 7mm çapında kavitasyon göstermeyen nodül saptandı. Bronkoskopide alınan sıvıdan üreme olmadı. Sol bacaktaki deri ülserinden alınan punch biyopside, küçük çaplı damarlarda fibrinoid nekroz, lenfosit, plasma hücreleri, eozinofiller ve arada dev hücreler içeren inflamasyon ile uyumlu değişiklikler saptanarak 'granülomatöz vaskülit' olarak değerlendirildi (Resim 3).



Resim 3. Küçük çaplı damarlarda fibrinoid nekroz, lenfosit, plasma hücreleri, eozinofiller, dev hücrelerden oluşan inflamasyon (HEx20).

Hastanın ülsere derisinden alınan doku örneğinde, ARB negatif olup mikobakteri kültüründe üreme olmadı. Böbrek tutulumu saptanmayan hastaya klinik, laboratuvar ve histopatolojik bulgular ile 'granülomatöz polianjitis' tanısı kondu. Sistemik kortikosteroid, trimetoprim-sulfametoksazol ve azatiyoprin tedavisi başlanan hastada, tat alma, işitme ve koku alma fonksiyonları hızla düzelme gösterdi. Deri lezyonlarında da gerileme kaydedildi. Ancak takiplerinde akciğer lezyonlarının progresyon göstermesi üzerine 2 doz 1gr rituksimab tedavisi başlandı. Azatiyoprin ve 30mg prednizolon tedavileriyle romatoloji ve dermatoloji klinikleri tarafından hasta takibe alındı. (Hastadan olgu sunumu yapılmasına ilişkin bilgilendirilmiş onam formu alındı).

Tartışma

Granülomatöz polianjitis, 1937 yılında Friedrich Wegener tarafından tanımlanmıştır. GPA, birçok organda granülomatöz inflamasyon, küçük ve orta çaplı damarların vaskülitiyle karakterize nadir görülen sistemik bir hastalıktır. Başlıca tutulum yerleri olan deri, solunum yolları ve böbreklerde hastalığın bulguları erken dönemde ortaya çıkmadığı zaman tanıda güçlüklerle karşılaşılabilmektedir. Etyolojisi tam anlaşılamamakla birlikte GPA'de, S.aureus taşıyıcılığının hastalığı ve relapsları tetikleyebileceği bildirilmektedir. Bir çalışmada, üç hastanın ikisinde relapsların S.aureus reinfeksiyonu ve c-ANCA yüksekliği ile birlikte olduğu saptanmıştır (3).

Hastaların %50'sinde görülen ateş, halsizlik, kilo kaybı gibi genel semptomlar sık görülmekle birlikte nonspesifiktir. Burun, paranazal sinüsler ve kulaklar olguların %70-100'ünde tutulum görülen ve hastalıkta en sık etkilenen organlardır (1,3). İşitme kaybı, kanlı burun akıntısı, nazal ülserasyon, stenoz, sinüs inflamasyonu görülebilir. Olgumuz da on yılı aşkın süredir kronik otitis media, kronik sinüzit, işitme kaybı, subepiglottik stenoz tanılarıyla tedavi edilmişti.

Akciğerler %50-90 oranında tutulur. Öksürük, nefes darlığı, hemoptizi, akciğer nodülleri, interstisyel infiltratlar, kavitasyon gösteren akciğer lezyonları görülebilir (4). Olgumuzda zaman zaman nefes darlığı yakınması bulunuyordu ve önceki yıllarda akciğerlerde kaviter nodüller tespit edilmişti. Böbrek tutulumunda eritrosit silendirler, hematüri, piyüri, proteinüri görülmektedir. GPA'de böbreğin histopatolojik değerlendirilmesinde tipik olarak fokal nekrotizan glomerülonefrit saptanabilmektedir (1). Olgumuzda laboratuvar ve klinik olarak böbrek tutulumu düşünülmedi.

GPA olgularında deri tutulumu %10-50 oranındadır. Papül, nodül, palpabl purpura, derin ülserasyon, subkütanöz nodül, pyoderma gangrenozum, jingivit, oral ve genital ülserasyonlar gibi farklı görünümlü lezyonlar ortaya çıkabilmektedir (2). Olgumuzda subkutan nodüller olarak başlayıp, ağrılı, pürülan akıntılı ve nekrotik ülserasyonlara dönüşen deri lezyonları görüldü.

Eklem tutulumuna bağlı özellikle artralji belirtileri gözlenebilmektedir. Hastamız 15 yıl önce 'reaktif artrit' tanısıyla tedavi edilmişti.

GPA'de göz tutulumu %14-60 oranında olup genellikle nekrotizan nodüler episklerit, korneal ülserasyon, retinal vaskülit şeklinde ortaya çıkabilir (3). Nörolojik tutulum %30 olguda ortaya çıkar ve mononöritis multiplekse bağlı düşük el ve ayak semptomları bulunabilir. Nadiren kardiak ve gastrointestinal bulgular da saptanabilmektedir (3). Hastamızda göz, nörolojik, kardiak ve gastrointestinal sistem tutulumuna ilişkin bulgular saptanmadı. GPA'in karakteristik histopatolojik bulguları; fokal nekroz, fibrinoid dejenerasyon, nötrofiller ve histiyositlerle çevrelenmiş palizatlaşan granülom ve müsküler tabakada lenfohistiyositik infiltrasyonun olduğu granülomatöz vaskülittir(2). Hastamızın derisinin histopatolojik incelenmesinde küçük/orta boy damarlarda fibrinoid nekroz, lenfosit, plasma hücreleri ve arada dev hücreler içeren inflamatuar infiltrasyon saptandı. Biyopsi sonucu granülomatöz vaskülit olarak değerlendirildi. Laboratuvar tetkiklerinde akut faz reaktanları(CRP, sedimentasyon), anemi ve lökositoz saptanabilmektedir. Hastaların %50'sinde romatoid faktör(RF), %95'inde ise c-ANCA pozitif bulunmaktadır. Hastamızın tetkiklerinde CRP, sedimentasyon yüksekliği, anemi ve lökositoz saptandı. RF negatif, c-ANCA pozitif sonuç verdi.

Granülomatöz polianjitis; eozinofili ve astım ile şiddetli böbrek tutulumunun olmaması nedeniyle eozinofilik granülomatöz polianjitisten, granülom olmasıyla mikroskopik polianjitisten, tipik histopatolojisiyle NK/T-hücreli lenfomadan, bakteri kültürlerinin negatif olmasıyla lupus vulgaris ve lepradan ayırt edilebilmektedir (5).

GPA tedavi edilmezse, iki yıl içinde %90'a varan oranda ölümcül seyredebilmektedir. Remisyon sağlansa da relapslar sıktır ve hastalığa hızlı tanı koyup erken tedaviye başlamak hayat kurtarıcı olabilmektedir. Sistemik kortikosteroid (1mg/kg/gün) ve ek olarak immunsupresif (siklofosfamid, metotreksat, azatiyoprin) tedavi ile remisyonun sürdürülmesi önerilmektedir (2). Ek olarak S.aureus kolonizasyonunu ve nüksleri önlemek amacıyla trimetoprim-sulfametoksazol tedavisi başlanabilmektedir (3).

Sonuç olarak; GPA'nın herhangi bir organda başlayıp nonspesifik bulgularla seyredebilmesi hastalığın teşhisini güçleştirmektedir. Tanı ve tedavide yaşanan gecikmeler, hastalığın ilerlemesine ve prognozun kötüleşmesine neden olabilmektedir. Tedaviye dirençli üst ve alt solunum yolu semptomları ile karşılaşılan olgularda GPA'nın akılda tutulması, hastalığın erken tanı almasını sağlayabilirken, deri lezyonları olan hastalarda diğer sistemlere ait hasta hikâyesinin dikkatli alınması ender görülen bu hastalıkta hayat kurtarıcı olabilir.

Kaynaklar

1. Gerçeker Türk B, Ürkmez A, Özden Sezgin A, Kandiloğlu G, Ceylan C. Oral ülserasyonu olan Wegener granülomatozu olgusu. Turkiye Klinikleri J Dermatol 2010;20(1):51-4.
2. Nasir N, Ali SA, Mehmood Riaz HM. Cutaneous ulcers as initial presentation of localized granulomatosis with polyangiitis: A case report and review of the literature. Case Rep Rheumatol 2015;2015: 517025.
3. Comarmond C, Cacoub P. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener): clinical aspects and treatment. Autoimmun Rev 2014;13(11):1121–5.
4. Lutalo PM, D'Cruz DP. Diagnosis and classification of granulomatosis with polyangiitis (aka Wegener's granulomatosis). J Autoimmun 2014; (48-49):94-8.
5. Hughes RG, Drake-Lee A. Nasal manifestations of granulomatous disease. Hosp Med 2001 ;62(7):417-21.