

Asemptomatik Akciğere Sınırlı Granülomatöz Polianjitis Olgusu

A Case of Asymptomatic Pulmonary Limited Granulomatosis with Polyangiitis

Dilaver Taş, Saime Ramadan

Özet

Elli yaşında kadın hasta vajinal kanama nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine başvurmuş. Hastaya miyoma uteri tanısı konarak operasyon kararı verilmiş. Hastanın preoperatif değerlendirme sırasında akciğer grafisinde bilateral şüpheli nodül saptanması üzerine çekilen Toraks Bilgisayarlı Tomografisi'nde sağ alt lob superior segment ve sol alt lob posterobazal segmentte nodüler lezyonlar saptandı. Sağ akciğer tru-cut biyopside 'interstisyel ve perivasküler alanlarda granülom formasyonu, nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu, fibrinoid nekroz' izlendi. Otoantikör tetkiklerinde c-ANCA pozitifliği saptandı. Hastanın Göz, K.B.B. ve nefrolojik muayenesinde patoloji saptanmadı. Mevcut bulgularla hastaya 'Akciğere Sınırlı Granülomatöz Polianjitis' tanısı kondu. Düşük doz haftalık oral metotreksat, prednizon ve folik asit tedavisi başlandı. Hasta komplikasyonsuz total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo ooferektomi operasyonu oldu. Hastanın asemptomatik olması ve hastalığın nadir görülmesi nedeniyle, literatür tartışması eşliğinde sunuldu.

Anahtar Sözcükler: granülomatöz polianjitis, akciğer, asemptomatik.

Abstract

A 50-year-old female patient was admitted to the Obstetrics and Gynecology Department with vaginal bleeding. The patient was diagnosed with uterine myoma, and an operation was scheduled. A chest radiography revealed suspicious bilateral nodules during the preoperative evaluation of the patient. A thoracic computed tomography revealed bilateral nodular lesions in the superior segment of the right lower lobe and the posterobasal segment of the left lower lobe. A core needle biopsy of the right lung revealed a granuloma formation, neutrophil and lymphocyte infiltration, and fibrinoid necrosis in the interstitial and perivascular area. c-ANCA positivity was detected in autoantibody tests. Eyes, ears, nose, mouth and nephrological examinations of the patient revealed no pathology. The patient was diagnosed with Pulmonary Limited Granulomatosis with Polyangiitis, based on the present findings. Treatment with low dose weekly oral methotrexate, prednisone and folic acid was planned. The patient underwent a total abdominal hysterectomy and a bilateral salpingo oophorectomy without complications. The case is presented with a literature review given the asymptomatic status of the patient and the rarity of the disease.

Key words: granulomatosis with polyangiitis, pulmonary, asymptomatic.

Başkent Üniversitesi, İstanbul Uygulama ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

Başkent University, İstanbul Health Application and Research Hospital, İstanbul, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 22.05.2019 **Kabul tarihi (Accepted):** 19.07.2019

İletişim (Correspondence): Dilaver Taş, Başkent Üniversitesi, İstanbul Uygulama ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

e-mail: dilavertas@gmail.com



Granülomatöz polianjitis (GPA), sık olarak antinötrofil sitoplazmik antikor pozitifliği saptanan ve nekroz, granülomatöz inflamasyon ve vaskülit gibi inflamatuvar reaksiyon paterni gösteren, otoimmün küçük damar vaskülitidir (1). Önceleri Wegener granülomatosis olarak adlandırılmakla birlikte bugün bu ifade kullanılmamaktadır. GPA, klasik tutulum yanında sınırlı tutulum gösterebilir. Klasik formda üst solunum yolu, akciğerler ve böbreklerde tutulum görülür. Sınırlı formda ise renal tutulum görülmez ve genellikle kadınlarda görülür (2).

Bu yazıda preoperatif değerlendirme esnasında tarafımıza yönlendirilen ve vajinal kanama dışında başka bir şikâyeti olmayan olgu sunulmaktadır. Hastanın asemptomatik olması ve hastalığın nadir görülmesi nedeniyle, literatür tartışması eşliğinde sunulmuştur.

OLGU

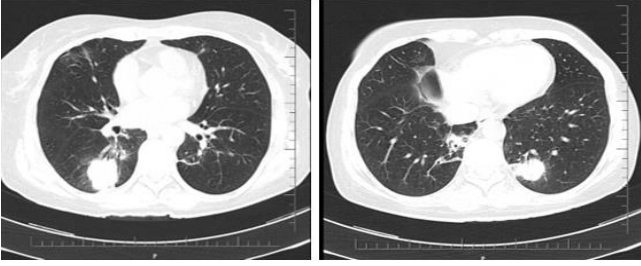
Elli yaşında kadın hasta, vajinal kanama nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'ne başvurmuş. Yapılan muayene sonucunda 'miyoma uteri' tanısı konmuştur. Operasyon hazırlığı yapılan hasta, çekilen PA Akciğer grafisinde pulmoner nodüller saptanması üzerine Göğüs Hastalıkları Servisi'ne konsülte edilmiştir. Vajinal kanama dışında bir şikâyeti olmayan hastanın anamnezinde hepatit B taşıyıcısı olduğu öğrenildi. AST, ALT ve bilirubin seviyeleri normal olan hasta, halen ilaçsız takipte idi. Fizik muayenesinde; kan basıncı: 120/70 mmHg, nabız; 76/dk, ateş; 36,4, oksijen satürasyonu %98 bulundu. Fizik muayenede solunum sesleri ve kalp sesleri dinlemekle normaldi. Biyokimyasal incelemelerinde; hemogloblin 11,2 g/dL, hematokrit %36,3 ve diğer tam kan parametreleri normal idi. Kan üre nitrojeni 11 mg/dL, kreatinin 0,68 mg/dL, C-Reaktif Protein (CRP) 1,25 (normal:0-5) mg/dL, sedimantasyon 13 (normal:0-20) mm/saat ve anjiyotensin konvertin enzim 35,6 (normal:8-52) U/L olarak bulundu. Tam idrar analizinde proteinüri, hematüri veya başka bir anormallik saptanmadı. Toraks Bilgisayarlı Tomografi çekildi ve sağ alt lob süperior segmentde 3,61x3,08 boyutlu kitlesel ve sol alt lob posterobazal segmentte 2,42x2,21 boyutlu nodüler lezyon saptandı (Şekil 1). Hastaya fiberoptik bronkoskopi (FOB) yapılması planlandı. Yarar ve komplikasyonları hastayla paylaşıldı. Ancak hasta FOB yapılmasını istemedi. Daha sonra hastaya sağ akciğer transtorakal tru-cut biyopsi yapılması planlandı. Sağ akciğer biyopsi kesitlerinde "İnterstisyumda kalınlaşma, alveoler çatıda kollaps, perivasküler alanlarda daha yoğun olmak üzere yaygın dev hücreler içeren

granülom formasyonu dikkati çekmiştir. Granülomlarda belirgin nekroz gözlenmemiştir. İnterstisyumda lenfoplazmositer hücre ağırlıklı olmak üzere nötrofil lökosit ve seyrek eozinofil lökosit içeren inflamasyon mevcuttur. Vasküler yapılarda nötrofil lökosit ve lenfosit infiltrasyonu, fibrinoid nekroz izlenmiştir. Histomorfolojik bulgular granülomatöz vaskülit ile uyumludur'' olarak raporlandı (Şekil 2). Doku tüberküloz PCR incelemesinde basil saptanmadı. PPD testi 6 mm bulundu. Hastanın otoantikor tetkiklerinde c-ANCA pozitifliği saptandı. Üst solunum yolu, göz ve nefrolojik muayenelerinde ve tetkiklerinde patoloji saptanmayan hastaya "Akciğere Sınırlı Granülomatöz Polianjitis" tanısı kondu. Düşük doz haftalık oral metotreksat (15 mg/hafta), prednizon (1 mg/kg) veya eşdeğeri ve folik asit (5 mg/gün) başlandı. Hasta komplikasyonsuz total histerektomi ve bilateral salpingo-oofektomi operasyonu oldu. Hastanın GPA tedavisine dış merkez romatoloji polikliniğinde başlama ve devam etme kararı alması nedeniyle takibi yapılamamıştır. Hastanın asemptomatik olması ve hastalığın nadir görülmesi nedeniyle olgu literatür tartışması eşliğinde sunulmuştur.

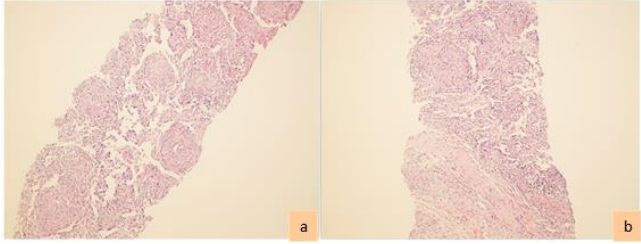
TARTIŞMA

GPA, farklı klinik görünümü olan multisistemik bir hastalıktır. Nekrotizan granüloma, nekrotizan glomerulonefritis ve küçük damar vaskülitisi hastalığın özelliğidir. Genellikle üst solunum yolları, akciğer ve böbrek tutulumu gösterir. Ancak diğer organ tutulumları da görülebilmektedir. İlk olarak, 1953'de, Fienberg sınırlı GPA terimini ortaya attı ve daha sonra Carrington ve Liebow bu konsepti geliştirdi (3). Sınırlı GPA, klinik bulguların bölgesel olarak görüldüğü, hastalığın sınırlı formudur. Sınırlı formda, üst solunum yolları, akciğer ve böbreklerden sadece bir veya iki ayrı bölgede tutulum görülür.

GPA'da görülen nodüller 0,3 cm ila 12 cm arasında değişir ve ortalama çapları 2,4 cm civarındadır. Santral nekroz, nodüllerin %25-50'sinde görülür (4,5). Bu nodüller bazen kitle görünümü nedeniyle malign pulmoner lezyonlar ile karıştırılabilir. Olgumuzda sağ akciğerde 3 cm'den büyük kitle görünümü ve sol akciğerde nodüler görünüm mevcuttu. Olgumuz hiç sigara içmemiştir ve ailede malignite öyküsü yoktu. O nedenle malignite olasılığı düşük olarak değerlendirilmişti. Biyopsi sağ taraftan yapıldı. Sonuçta granülom odakları saptandı.



Şekil 1: Toraks Bilgisayarlı Tomografide sağda 3,61x 3,08 cm ve solda 2,42x2,21 cm çaplarında hiperdens görünüm.



Şekil 2: Akciğer tru-cut biyopsi histopatolojisi: İnterstisyumda ve perivas-küler yaygın granülom formasyonu (H&E x100) (a), Damar duvarında mikst tipte inflamatuvar hücreler, fibrinoid nekroz, perivasküler ve inters-tisyel granülom formasyonu (H&E x200) (b).

Olgumuzun asemptomatik olması ilginç bir durum olarak değerlendirildi. Asemptomatik olmasının yanında inflamasyon belirteçleri olan CRP ve sedimentasyon normal sınırlarda idi. Sınırlı GPA yanında miyoma uteri ve hepatit B taşıyıcılığı öyküsü mevcuttu. Genelde GPA'da inflamasyon belirteçlerinde yükselme saptanır (6,7). İnflamasyon belirteçleri, hastalık aktivitesi, prognoz ve immünsüpressif ilaçlara karşı terapötik yanıt değerlendirmesinde önemli bir rol oynarlar. Kronbichler ve ark. (6) yaptıkları çalışmada, özellikle CRP'nin, GPA'yı içeren ANCA ilişkili vaskülitli hastaların, hastalık aktivitesi ve tedavi etkinliği takibinde yararlı bir test olduğu belirtilmektedirler. Olgumuzda, c-ANCA titreleri ve 'Birmingham vaskülit aktivite skoru' hesaplanması, takip için uygun olacaktır.

Ülkemizde Pamuk ve ark. (8) tarafından Trakya bölgesinde yapılan çalışmada; 16 yaş üstü kişilerde GPA prevalansı 41,9/1.000.000 ve yıllık insidansı 4,8/1.000.000 bulunmuştur. GPA prevalansı Fransa'da 23,7/1.000.000, Almanya'da 42-58/1.000.000, Birleşik Krallık'da 63/1.000.000, Norveç'de 95/1.000.000 ve ABD'de 26-32/1.000.000 bulunmuştur. Ülkemizdeki sonuçlar batı ülkeleri ile benzer, ancak kuzey ülkelerinden biraz düşük olduğu görülmektedir (8-13). GPA'lı hastaların yaklaşık %5'i sınırlı hastalık olarak kendini gösterir (14). Ancak insidental olarak saptanan sınırlı GPA epidemiyolojisi hakkında net veriler yoktur. GPA'nın toplumda görülme prevalansının göreceli olarak az olması nedeniyle (5/100.000), sınırlı hastalığın daha nadir görülmesi de beklenen bir sonuç olacaktır (3).

Kariv ve ark. (15) yaptıkları analizde; GPA'nın sistemik vaskülitli hastalıklar arasında en sık tümör benzeri lezyonlara yol açan hastalık olduğunu saptamışlardır. Sistemik vaskülitte bağlı tümör benzeri lezyon saptanan 79 hasta arasında GPA'ya bağlı lezyon toplamı 28 olmakla beraber (28/79, %35), bu hastaların yalnızca 3'ünde pulmoner nodül/kitle mevcuttur. Bu 3 hastada öksürük, gece terlemesi, kilo kaybı, ateş gibi semptomlar ve bir hastada sedimentasyon yüksekliği mevcuttur. Bizim olgumuzda semptom olmadığı gibi sedimentasyon ve diğer inflamatuvar belirteçler de negatif idi.

Metotreksat, rinosinüzit, artrit ve/veya pulmoner nodül görülen ancak bunun dışında organ tutulumu ve hayatı tehdit eden bir hastalık (glomerülonefrit, pulmoner hemoraji, serebral vaskülit, nöropati, orbital psödötümör, gastrointestinal kanama, perikardit, myokardit) olmaması durumunda siklofosfamid yerine tercih edilebilir (16,17). Hastamıza; biz de hastalığın ağır olmaması nedeniyle düşük doz haftalık oral metotreksat ve prednizon başlanmasını uygun gördük. Ancak hasta tedavisine dış merkez romatoloji polikliniğinde devam etme kararı vermiş ve takibimizden çıkmıştır.

Sonuç olarak; olgumuz akciğere sınırlı GPA'nın asemptomatik olabileceği ve hastaların tanısız kalabileceğini göstermektedir. Bu hastalarda, ayırıcı tanı için serolojik testler yanında doku biyopsisi yapılması gerekliliği akılda tutulmalıdır. Sınırlı akciğer tutulumunun nadir olması nedeniyle, tanı anında ve takipte diğer sistem incelemelerinin yapılması gereklidir. Akciğere sınırlı GPA, yaygın tutulumla göre daha az agresif olduğu için ayırımının yapılması hastalığın tedavi ve takibinde önemlidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - D.T., S.R.; Tasarım ve Dizayn - D.T., S.R.; Denetleme - D.T., S.R.; Kaynaklar - D.T., S.R.; Malzemeler - D.T., S.R.; Veri Toplama ve/veya İşleme - D.T.; Analiz ve/veya Yorum - D.T.; Literatür Taraması - D.T., S.R.; Yazıyı Yazan - D.T.; Eleştirel İnceleme - D.T., S.R.

KAYNAKLAR

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65:1-11. [\[CrossRef\]](#)
- Ando M, Goto A, Yamasue M, Usagawa Y, Oka H, Shigenaga T, et al. Pulmonary- limited granulomatous with

- polyangiitis coexisting with mixed connective tissue disease. *Tohoku J Exp Med* 2017; 242:109-14. [\[CrossRef\]](#)
3. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2016; 29:151-9. [\[CrossRef\]](#)
 4. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, Loire R, Brechot JM. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97:906-12. [\[CrossRef\]](#)
 5. Yousem SA. Wegener's granulomatosis. In: Churg AM, Myers JL, Tazelaar HD, Wright JL, Eds. *Thurlbeck's Pathology of the Lung*. 3rd ed. New York:Thieme; 2005:371.
 6. Kronbichler A, Kerschbaum J, Gründlinger G, Leierer J, Mayer G, Rudnicki M. Evaluation and validation of biomarkers in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31:930-6. [\[CrossRef\]](#)
 7. Moon JS, Ahn SS, Park YB, Lee SK, Lee SW. C-reactive protein to serum albumin ratio is an independent predictor of all-cause mortality in patients with ANCA-associated vasculitis. *Yonsei Med J* 2018; 59:865-71. [\[CrossRef\]](#)
 8. Pamuk ÖN, Dönmez S, Calayır GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in Northwestern Turkey. *Clin Rheumatol* 2016; 35:2063-71. [\[CrossRef\]](#)
 9. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis. Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population-based data sources. *Arthritis Rheum* 1996; 39:87-92. [\[CrossRef\]](#)
 10. Watts RA, Gonzalez-Gay MA, Lane SE, Garcia-Porrúa C, Bentham G, Scott DG. Geoepidemiology of systemic vasculitis: comparison of the incidence in two regions of Europe. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:170-2. [\[CrossRef\]](#)
 11. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. *Rheumatology* 2007; 46:1329-37. [\[CrossRef\]](#)
 12. Ormerod AS, Cook MC. Epidemiology of primary systemic vasculitis in the Australian Capital Territory and south-eastern New South Wales. *Intern Med J* 2008; 38:816-23. [\[CrossRef\]](#)
 13. Cakir N, Pamuk ÖN, Derviş E, Imeryüz N, Uslu H, Benan Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012; 32:895-908. [\[CrossRef\]](#)
 14. Shobha V, Fathima S, Prakash R. Granulomatosis with polyangiitis: clinical course and outcome of 60 patients from a single center in South India. *Clin Exp Med* 2018; 18:347-53. [\[CrossRef\]](#)
 15. Kariv R, Sidi Y, Gur H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79:349-59. [\[CrossRef\]](#)
 16. Faurischou M, Westman K, Rasmussen N, de Groot K, Flossmann O, Höglund P, et al. Brief Report: long-term outcome of a randomized clinical trial comparing methotrexate to cyclophosphamide for remission induction in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum* 2012; 64:3472-7. [\[CrossRef\]](#)
 17. Maritati F, Alberici F, Oliva E, Urban ML, Palmisano A, Santarsia F, et al. Methotrexate versus cyclophosphamide for remission maintenance in ANCA-associated vasculitis: A randomised trial. *PLoS One* 2017; 12: e0185880. [\[CrossRef\]](#)