

Metastatik Akciğer Kanserini Taklit Eden Wegener Granülomatozu, Plazmaferez Uygulaması

A Case of Wegener's Granulomatosis Simulating Lung Cancer and Treatment with Plasmapheresis

Zeki Aydın, Meltem Gürsu, Serhat Karadağ, Sami Uzun, Emel Tatlı, Filiz Tayfur, Savaş Öztürk, Rümeyza Kazancıoğlu

S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Wegener granülomatozu (WG), üst ve alt solunum yolları, böbrekler ve çeşitli organların granülomatöz vaskülit ile karakterize nadir bir hastalıktır. Burada metastatik akciğer kanseri ön tanısı ile tetkik edilen, sonrasında WG tanısı konulup plazmaferez ile tedavi edilen bir olgu sunulmuştur. Altmış iki yaşında, bayan hasta, halsizlik, öksürük, nefes darlığı ve hemoptizi şikayetleri ile başvurdu. Şikayetleri 6 ay önce başlayan hasta metastatik akciğer kanseri ön tanısı ile tetkik edilmiş, üremisi saptanınca kliniğimize sevk edilmiş. Taşipneik ve ortopneik olan hastanın fizik muayenesinde, pretibial ödem ve akciğerlerinde yaygın raller mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde lökositoz ve anemi yanında, üre 211 mg/dl, kreatinin 6.3 mg/dl saptandı. Akciğer grafisindeki yaygın nodüler ve kaviter görüntüleri ve c-ANCA pozitifliği üzerine hastaya WG tanısı konularak immünsupresif tedavi ve beraberinde plazmaferez uygulandı. Tedavi sonrası klinik bulguları ve akciğer lezyonları tamamen geriledi. WG akciğer tutulumunda genellikle bilateral, kaviteleşebilen, düzgün sınırlı soliter nodül ya da kitle görülür. Bu bulgularla sıklıkla akciğer kanserini taklit eder ve diffüz alveolar hemorajinin varlığında mortalite %50'lere yükselmektedir. Bu hastalarda yüksek doz immünsupresif tedavi ve plazmaferez yapılması hayat kurtarıcıdır. (*Haseki Tıp Bülteni* 2010; 48: 85-8)

Anahtar Kelimeler: Wegener granülomatozu, hızlı ilerleyen glomerulonefrit, alveolar hemoraji, plazmaferez

Abstract

Wegener's Granulomatosis (WG) is a rare disease characterized by granulomatous vasculitis of the upper and lower respiratory tract, kidneys and other organs. Herein, we present a case analyzed with an initial diagnosis of metastatic lung cancer, but later, as the patient was diagnosed with WG, she was treated with plasmapheresis. A 62-year-old female was admitted with fatigue, cough, dyspnea and hemoptysis. She was examined in a hospital specialized in chest diseases with initial diagnosis of metastatic lung cancer due to her symptoms for the last six months; she was referred to our clinic due to uremia. On physical examination, the patient had tachypnea, orthopnea, pretibial edema and diffuse rales to the upper lung zones. Laboratory tests revealed urea of 211 mg/dl and creatinine of 6.3 mg/dl, besides leukocytosis and anemia. Based on the chest X-ray, which demonstrated nodular cavitating lesions, and on positive c-ANCA, the patient was diagnosed with WG and immunosuppressive treatment together with plasmapheresis was applied. The clinical and radiological findings resolved completely. Pulmonary involvement of WG is usually in the form of bilateral, cavitating, solitary nodule or mass with smooth borders, and may be confused with lung cancer, as in our case. The presence of alveolar hemorrhage increases mortality up to 50%. High-dose immunosuppressive therapy together with plasmapheresis may be life-saving in these patients. (*The Medical Bulletin of Haseki* 2010; 48: 85-8)

Key Words: Wegener's granulomatosis, rapidly progressive glomerulonephritis, alveolar hemorrhage, plasmapheresis

Giriş

Wegener granülomatozu (WG), birden çok sistemi tutabilen nadir bir hastalıktır. Hastalık üst ve alt solunum yolları, böbrekler ve çeşitli organların nekrotizan granülomatöz vaskülit ile karakterizedir (1).

WG, böbrek tutulumu varlığına göre isimlendirilir. Böbrek tutulumu olan hastalar "yaygın WG" olarak adlandırılırken, böbrek tutulumu olmayan hastalık "sınırlı WG" ismiyle anılır.

Hastalık çok sessiz kalıp, klinik bulgu vermeden seyrettiği gibi, çok hızlı ilerleyip birkaç hafta içerisinde mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Özellikle belirgin alveolar hemoraji ile başvurusu ve böbrek yetersizliğinin birlikte olması hastalığın mortalitesini çok artırmaktadır (1). Burada metastatik akciğer kanseri ön tanısı ile tetkik edilen ve sonrasında WG tanısı konularak immünsupresif tedavi ve plazmaferez ile akciğer lezyonları tamamen gerileyen bir olgu sunulmuştur. Bu olgu ile beraber WG'de plazmaferez tedavisinin yerinden bahsedilmiştir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Zeki Aydın
S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 529 44 00/2579 Faks: +90 212 529 44 63
E-posta: zekiaydindr@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 19.04.2010 **Kabul Tarihi/Accepted:** 07.05.2010

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing. All rights reserved.

Olgu

Altmış iki yaşında, bayan hasta, halsizlik, öksürük, nefes darlığı ve ara ara öksürükle beraber ağızdan taze kan gelmesi şikayetleri ile başvurdu. Bu şikayetleri 6 ay önce başlayan ve giderek şiddetlenen hasta bir göğüs hastalıkları hastanesinde metastatik akciğer kanseri ön tanısı ile tetkik edilmiş, akciğer tomografisinde yaygın nodüler lezyonlar saptanmış, bronkoskopik incelemede malignite ile uyumlu bulgu saptanmamış. Hastanın tetkiklerinde giderek artan böbrek fonksiyon bozukluğu saptanınca kliniğimize sevk edilmiş. 10 yıl önce üç ay kadar antitüberküloz tedavi gördüğü belirtilen hastanın, soy geçmişinde bir özellik yoktu. Soluk, taşipneik ve ortopneik olan hastanın fizik muayenesinde, pretibial gode bırakan yumuşak ödem ve akciğerlerinde dinlemekle üst zonlara kadar yaygın raller mevcuttu. Diğer sistem muayenelerinde herhangi bir patoloji yoktu.

Laboratuvar tetkiklerinde lökosit $17\,500/\text{mm}^3$, Hb 8.7 gr/dl, Hct %26.3, trombosit $264\,000/\text{mm}^3$, üre 211 mg/dl, kreatinin 6.3 mg/dl, total protein 5.75 g/dl, albumin 3.1 g/dl, C-reaktif protein 42 mg/l, eritrosit sedimantasyon hızı 82 mm/saat, tam idrar tetkikinde bol eritrosit saptandı. Romatoid faktör (-), anti nükleer antikor (-), anti ds-DNA (-), anti glomerüler bazal membran (anti GBM) antikor (-), anti nükleer sitoplazmik antikor (c-ANCA) (+), kompleman düzeyleri normal, PPD testi anerjik saptandı.

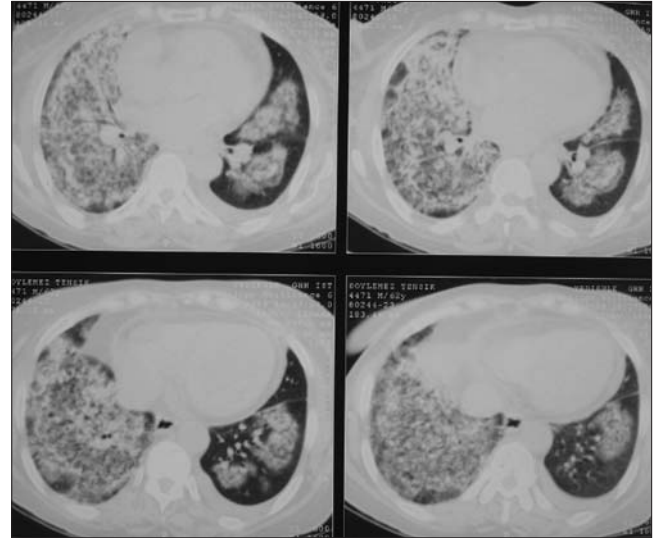
Paranasal sinüs bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde pansinüzit tespit edildi. Posteriyor-anteriyor akciğer grafisinde ve toraks BT'de (Resim 1) yaygın nodüler ve kaviter görüntüleri mevcuttu. Oligoanürik olan ve belirgin asidozu olan hasta acil olarak hemodiyalize alındı. Hematüri, hemoptizi, sedimantasyon yüksekliği, c-ANCA tetkiki (+) bulunması, beraberinde üst ve alt solunum yolları tutulumu ve hızlı ilerleyen glomerülonefriti olması nedeniyle, hastaya WG tanısı konarak, siklofosamid ve steroid yüksek doz pulse yapıldı. Beraberinde plazmafereze başlandı ve toplam 13 seans uygulandı. Tedavi öncesi hastanın ortopneik olması, belirgin alveolar kanaması ve azotemisi olması nedeniyle böbrek biyopsisi yapılmadı. Klinik bulguları gerileyen hastanın 20 gün sonra çekilen toraks BT'de (Resim 2) akciğerdeki lezyonların tamamen gerilediği ve tedavi sonrası c-ANCA'nın negatifleştiği görüldü. Hasta halen hemodiyalize girmekte olup, idame steroid ve trimetoprim-sülfameksazol tedavisi altında sorunsuz izlenmektedir.

Tartışma

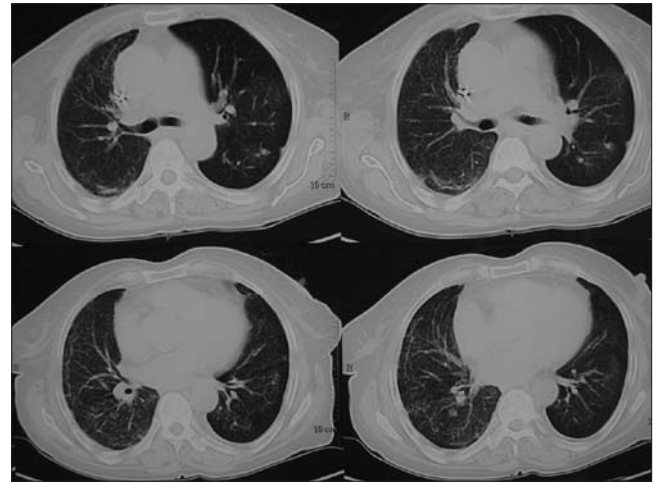
Wegener granülomatozu etyolojisi bilinmeyen nekrotizan granümatöz bir vaskülitir. İnflamatuvar olaylar, daha çok üst ve alt trakeobronşiyal ağacın, paranasal sinüslerin ve nazal kavitenin siliyalı solunum epitelini tutar. Hastalık nadir olup, tahmini prevalansı $3/100.000$ 'tür. Erkeklerde

ve kadınlarda eşit sıklıkta ve genellikle beşinci dekatta görülmektedir (1). Üst solunum yolu (ÜSY) hastalığı en yaygın olarak sinüzit, pürülan veya kanlı akıntı, epistaksis ve otitis mediadır. Burun kıkırdağı ülserasyon ve perforasyonu, oral ülserler, semer burun deformitesi önemli bulgulardandır (1). Bakteriyel infeksiyon insidansı artmıştır. Alt solunum yolu (ASY) belirtileri hastaların %90'ında vardır. Öksürük, dispne, hemoptizi en önemli semptomlardır. Klinik, nonspesifik akciğer hastalığından, hızlı ilerleyen erişkin sıkıntılı solunum sendromuna (ARDS) kadar değişir.

Wegener granülomatozlu hastaların %90'dan fazlasında akciğer grafisi ve toraks BT'si anormallikler gösterir. En yaygın bulgu birkaç mm'den birkaç cm'ye kadar değişen büyüklükte, multipl bilateral nodüller veya parankimal infiltrasyonlardır. Nodüller kaviteli olabilir (1). Çoğu zaman akciğer tüberkülozu ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Olgumuzda



Resim 1. Tedavi öncesi toraks bilgisayarlı tomografi; yaygın nodüler ve kaviter lezyonlar



Resim 2. Plazmaferez sonrası toraks bilgisayarlı tomografi; akciğer parenkimindeki nodüler ve kaviter lezyonlar gerilemiş

da tekrarlanan örneklerde, balgamda aside dirençli bakteri görülmedi, spesifik kültürde üreme olmadı, fakat şüpheli tüberküloz hikayesi olduğundan, immünsupresif tedavi ile birlikte izoniyazid ile profilaksiye başlandı.

Diffüz alveolar hemoraji ve akut böbrek yetersizliği kombinasyonuna pulmoner-renal sendrom (PRS) denir. WG da PRS'a yol açan vaskülitik hastalıklardan birisidir. Ayırıcı tanıda diğer PRS'a neden olan Good-pasture sendromu, sistemik lupus eritamatozus, Henoch-Schönlein purpurası, Churg-Strauss sendromu ve mikroskopik polianjitis gibi vaskülitik hastalıklar, infeksiyonlar ve toksik maddeler yer almaktadır. Ayrıca akut poststreptokoksik glomerülo nefrit gibi akut böbrek yetersizliği, üremi sonrası akciğer ödemi ve buna bağlı ortaya çıkan hemoptizi de PRS adı altında incelenmektedir. Tüm bu hastalıklar olgumuzda da düşünülmüş, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla ile dışlanmıştır. Vaskülitlere bağlı PRS'da da olgumuzda olduğu gibi alveolar hemoraji ve akut böbrek yetersizliği varlığında immünsupresif tedavi ile birlikte bazı hastalarda plazmaferez uygulanmaktadır.

Olgumuzun radyolojik görüntüsü metastatik akciğer kanserine benzenmekteydi. Fakat, hematüri, hızlı ilerleyen böbrek yetersizliği, cANCA pozitifliği saptanması ve tomografide pansinüzit bulgularının olması ile bu tanıdan uzaklaşıldı. Ayrıca immünsupresif tedavi ve plazmaferez ile akciğer bulguları tamamen geriledi.

Wegener granülomatozlu hastaların %75'inde hastalığın başlangıcında veya seyri esnasında glomerülo nefrit gelişir (1). Histolojik olarak WG, en çok fokal nekrotizan glomerülo nefrit, daha az hızlı ilerleyen kresentik glomerülo nefrit yapar ve hızla böbrek yetersizliğine ilerleyebilir. İdrar analizinde hematüri, proteinüri ve eritrosit silindirleri görülür (1). Böbrek tutulumunda olgumuzda da olduğu gibi, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri ve makroskopik veya mikroskopik hematüri görülür. WG'nin sadece ÜSY ve ASY tutan sınırlı formu %28 oranındadır (1). WG'nin nadir bulguları arasında mononöritis multipleks, inme ve perikardit yer alır. Hastaların 2/3'ünde kas-iskelet sistemine ait semptomlar, artralji ve miyalji, monoartiküler ve deformite bırakmayan poliartiküler artritler, iştme ve görme ile ilgili bozukluklar olabilir (1).

Wegener granülomatozlu hastalarda, nonspesifik laboratuvar bulguları, artmış sedimentasyon hızı, lökositoz, trombositoz ve normositik normokromik anemidir (1,2). Yaygın hastalıkta, hastaların %90'ından fazlasında, sınırlı hastalıkta ise %75'inde c-ANCA titreleri olgumuzda olduğu gibi pozitif olur (3). Kesin tanı için; idrar bulguları, akciğerde nodüller veya infiltrasyonlar, yüksek sedimentasyon hızı, açıklanamayan anemi ve c-ANCA pozitifliği ile birlikte, tutulan organların biyopsisinin yapılması gerekebilir (4). Olgumuzda tutulan organ biyopsisi, klinik durumu ve kanama açısından riskli olduğu için yapılamamıştır. Diğer tüm WG bulguları hastamızda mevcuttu.

WG tanısı hastaların yarısında semptomların başlangıcından itibaren üç ay içinde konulur. Üçte bir olguda ise, yetersiz izlem, renal ve pulmoner bulguların azlığı, hastalığın sessiz gidişi ve c-ANCA negatifliği ile birlikte geç tanı konulmaktadır (1).

Tedavide immünsupresif ilaçlar ve bazı durumlarda plazmaferez uygulanmaktadır. Fauci ve arkadaşları "National Institutes of Health (NIH)"de yaptıkları çalışmada, oral 1 mg/kg/gün prednizon ve 2 mg/kg/gün siklofosfamid kombinasyon tedavisinin WG'de %90 oranında remisyona sağladığını göstermişlerdir (2). Bu tedavi ile yüksek remisyona rağmen, takipte ilaçlara bağlı sık yan etkiler nedeni ile alternatif olarak IV pulse siklofosfamid ve oral steroid tedavisi uygulanmaya başlanmıştır (1,5). Günümüzde pulse siklofosfamid tedavisinin oral tedavi kadar etkin olduğunu savunanlar bulunmasına rağmen, nöks fazla görüldüğünden halen standard NIH protokolü tavsiye edilmektedir (6). Biz üç haftada bir 0.5 g/m² tek doz IV pulse siklofosfamid, üç gün süreyle, 1 g/gün metilprednizolon ve ardından 1 mg/kg/gün oral prednizolon idame tedavisi uyguladık.

Ciddi akut böbrek yetersizliği gelişen olgularda siklofosfamid ve steroid tedavisine plazmaferezin eklenmesi, böbrek fonksiyonlarının iyileşmesine katkı sağlamaktadır. Şiddetli alveolar hemoraji ile prezente olan veya yüksek doz steroid ve siklofosfamid kombinasyonuna rağmen hemoptizi artan hastalar ve ilerlemiş böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin 5.7 mg/dl'nin üzeri) ve/veya diyaliz tedavisi gerekenlerde plazmaferez uygulanmalıdır (7). Ayrıca birlikte anti-GBM hastalığı olduğu durumlarda da plazmaferez uygulanmalıdır. Önerilen plazmaferez dozu iki haftada toplam 7 seanstir. Her seansta kullanılacak plazma miktarı 60 mg/kg olmalıdır. Plazmaferez uygulanan hastalar genellikle alveolar hemorajileri olan ve bir kısmına tanı için böbrek biyopsisi uygulanmış hastalardır. Bu nedenle replasman sıvısı olarak albümin yerine, koagülasyona da katkısı olan taze donmuş plazma (TDP) tercih edilmelidir (7). Olgumuzda da plazmaferez replasman sıvısı olarak her seansta 3000 ml TDP kullanılmıştır.

Şiddetli infeksiyon gelişen hastalarda plazmaferez durdurulup, tek doz 100-400 mg/gün intravenöz immünglobulin verilebilir. Bu uygulama antikor seviyesinin azalmasına katkıda bulunabilir (7).

Kontrollü çalışma olmamasına rağmen pulmoner hemorajisi olan olgularda da plazmaferez önerilmektedir (8,9). Özellikle anti GBM antikoruna ile birlikte ANCA pozitifliği varlığında plazmaferez daha da etkindir. Diffüz alveolar hemorajisi ve ANCA ilişkili sistemik vaskülit olan 20 hastanın değerlendirildiği kontrolsüz, retrospektif bir çalışmada (9), 14 hastada böbrek fonksiyonlarında bozukluk (kreatinin ≥ 4.7 mg/dl) saptanmış. Tüm hastalarda alveolar hemoraji kaybolana kadar günlük plazmaferez uygulanmış. Alveolar hemoraji düzeldikten sonra ise güneşirı plazmaferez uygu-

lanmış. Bütün hastalara metilprednizolon 7 mg/kg/gün, üç gün, siklofosfamid 0.5 g/m²/gün, iki gün uygulanmış. Bu hastaların 9'una ventilasyon, 7'sine hemodiyaliz desteği gerekmiş. Tüm hastaların alveolar hemorajisi düzelmiş. Ortalama 6.15 (4-9) plazmaferez seansı uygulanmıştır. İşlem sırasında herhangi bir komplikasyon gelişmemiş, fakat bir hasta pulmoner emboliden kaybedilmiştir. Devamlı hemodiyaliz tedavisi gerektiren hasta olmamıştır. Olgumuzda etkili immünsupresif tedavi ve plazmaferez uygulanmasına rağmen halen hemodiyaliz tedavisi devam etmektedir.

Ciddi akut böbrek yetersizliği olan 137 hastada plazmaferez ve pulse metilprednizolonun etkinliğinin karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada (7), hastaların tanısı WG, mikroskopik polianjitis veya pausi-immün glomerülo nefrit olarak bildirilmiştir. Hastaların serum kreatinin düzeyi 5.7 mg/dl'in üzerinde ve ortalama olarak 8.3 mg/dl saptanmış. %69 hastada diyaliz ihtiyacı gelişmiş. Hastalar randomize edilerek bir gruba iki hafta, toplam yedi seans plazmaferez, diğer gruba da metilprednizolon pulse 1 g/gün, üç gün boyunca uygulanmış. Her iki hasta grubuna da daha sonra prednizolon 1 mg/gün, 6 ay ve siklofosfamid 2.5 mg/gün, 3 ay uygulanmış. Remisyon tedavisine azatiyopürin ile devam edilmiş. Bu çalışmanın sonunda plazmaferez grubunda, pulse metilprednizolon uygulanan gruba göre, böbrek fonksiyonlarının daha iyi korunduğu, bir yıl içinde son dönem böbrek yetersizliği gelişmesinin belirgin olarak daha az olduğu (%19'a karşın %43) saptanmıştır. Fakat her iki grup arasında bir yıllık mortalite hızları açısından anlamlı bir fark bulunamamış, ölümlerin çoğunun ilk 3 ay içinde gerçekleştiği saptanmıştır. Saptanan 35 ölümün, 19'u infeksiyonlarla, 6'sı pulmoner hemoraji ile, 4'si de kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada kreatinin düzeyi 5.7 mg/dl'in üzerinde olan ciddi böbrek yetersizliği olan hastalarda metilprednizolon ve siklofosfamid tedavisine plazmaferezin eklenmesinin tedavi başarısını arttıracığı sonucuna ulaşılmıştır (7). Oligoanürik olan olgumuzda da başlangıç kreatinin değeri 6.55 mg/dl idi ve alveolar hemorajisi mevcuttu. Pulse metilprednizolon ve siklofosfamid tedavisine ek olarak 13 seans TDP ile plazmaferez uygulandı. Hastamızın hemodiyaliz ihtiyacı devam etmekle beraber, klinik ve radyolojik olarak da akciğer bulgularının (Resim 2) gerilediği görüldü. Aktif kanaması olmayan ve/veya yeni böbrek biyopsisi yapılmamış hastalarda replasman sıvısı olarak albumin kullanılabilir.

Wegener granülomatozu akciğer tutulumunda genellikle bilateral, kaviteleşebilen, düzgün sınırlı soliter nodül ya da kitle görülür. Olgumuzda olduğu gibi bu bulgularla sıklıkla akciğer kanserini (özellikle metastatik) taklit eder ve tanının gecikmesine yol açabilir. Özellikle bu bulgulara böbrek yetersizliği eşlik ediyorsa, vaskülitik pulmoner-renal sendromlar mutlaka düşünülmelidir.. Akut böbrek yetersizliği ile beraber diffüz alveolar hemoraji varlığında mortalite %50'lere yükselmektedir. Bu hastalara bir an önce pulse immünsupresif tedavi ve beraberinde plazmaferez yapılması hayat kurtarıcıdır.

Kaynaklar

1. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY. et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992;116:488-98. (Abstract) / (PDF)
2. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: Prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med* 1983;98:76-85. (Abstract) / (PDF)
3. Rao JK, Weinberger M, Oddone EZ. The role of antineutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) testing in the diagnosis of WG. *Ann Intern Med* 1995;123:925-32. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
4. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA. et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7. (Abstract)
5. Hoffman GS, Leavitt RY, Fleisher TA, Minor JR, Fauci AS. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. *Am J Med* 1990;89:403-10. (Abstract) / (PDF)
6. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:2187-98. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
7. Jayne DR, Gaskin G, Rasmussen N, et al. Randomized trial of plasma exchange or high-dosage methylprednisolone as adjunctive therapy for severe renal vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2180-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
8. Gallagher H, Kwan JT, Jayne DR. Pulmonary renal syndrome: A 4-year, single-center experience. *Am J Kidney Dis* 2002;39:42-7. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
9. Klemmer PJ, Chalermkulrat, Reif, MS, Hogan SL, Henke DC, Falk RJ. Plasmapheresis therapy for diffuse alveolar hemorrhage in patients with small-vessel vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2003;42:1149-53. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)