

Çocukluk Çağında Ender Görülen Bir Vaskülit: Wegener Granülomatozu

A Rare Vasculitis in Childhood: Wegener's Granulomatosis

Mahmut Çivilibal, Nilgün Selçuk Duru, Murat Eevli, Sibel Hekimsoy, Kemal Duralı

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Wegener granülomatozu (WG) solunum sistemini etkileyen bir granülomatöz inflamasyon ve küçük-orta çaplı damarları tutan bir nekrotizan vaskülitir. Hastalık çocukluk çağında çok nadirdir. Türk Çocuk Vaskülit Çalışma Grubu'nun bir çalışmasında 5 yıl süresince sadece bir hastada WG bildirilmiştir. Erken tanı ve etkin tedaviye rağmen hastalık hızla ilerleyebilmekte, hatta ölümlü sonuçlanabilmektedir. WG'nda en ciddi hastalık belirtilerinden birisi nekrotizan glomerülo nefrittir. Bu makalede, kronik böbrek yetersizliği ile başvuran dokuz yaşında WG'lu bir kız olgu sunuldu. (*Haseki Tıp Bülteni 2011; 49: 114-6*)

Anahtar Kelimeler: Wegener granülomatozu, kronik böbrek yetersizliği, çocuk

Abstract

Wegener's granulomatosis (WG) is characterized by granulomatous inflammation of the respiratory tract and necrotizing vasculitis involving the small- to-medium-sized vessels. The disease is rare in children - in a study by the Turkish Pediatric Vasculitis Study Group, WG was detected in only one patient over a 5-year period. Necrotizing glomerulonephritis is one of the most serious manifestations of WG. In this report, we describe a nine-year-old girl with WG who presented with chronic renal failure. (*The Medical Bulletin of Haseki 2011; 49: 114-6*)

Key Words: Wegener's granulomatosis, chronic renal failure, child

Giriş

Wegener Granülomatozu (WG) başlıca solunum sistemini ve böbreği tutan, etiyolojisi bilinmeyen, çocukluk çağında nadir görülen sistemik bir vaskülitir (1). Geç tanı alanlarda ve/veya etkin immüno-supresif tedavi yapılmadığında hastalık hızla ilerleyebilir, hatta ölümcül seyredebilir (1). Hastalar genellikle solunum sistemi bulgularıyla başvururlar, renal tutulum daha geç ortaya çıkar (2). Böbrek yetersizliği ile başvuran ve Wegener granülomatozu tanısı konulan bir kız çocuğu sunuldu.

Olgu

Dokuz yaşında kız hasta ateş, eklem ağrısı, kilo kaybı, ağzında ve dudaklarında kanamalı çatlaklar yakınmaları ile getirildi. Öyküsünde bir yıldan beri aralıklarla eklemlelerinde ağrı ve şişlik olduğu, bir iki günde ağrı kesiciler ile düzeldiği öğrenildi. En son üç ay önce eklem ağrısı ve baş ağrısı ile doktora götürüldüğü ve yapılan kan tahlillerinin normal olduğu ifade edildi. On beş gün önce başlayan eklem ağrılarına, üç gündür yüksek ateşin eşlik etmesi ve

tetkiklerinde üre 109 mg/dl ve kreatinin 2.4 mg/dl saptanması üzerine çocuk nefrolojisi servisine yatırıldı.

Hastanın ilk muayenesinde genel durumu orta, şuur açık, halsiz görünümde ve postnazal akıntısı vardı. Cilt ve mukozalar soluktu. Göz kapaklarında, yüzünde hafif, pretibial (++) ödemi; yaygın artralji ve miyaljisi vardı. Ağız içinde ve dudaklarında yer yer kanayan ve üzeri enfekte yaygın hiperemik ve kabuklanmış lezyonları belirlendi. Sağ üst göz kapağı üzerinde lokal şişlik saptandı, göz konsültasyonu sonucu dakriyosistit olduğu belirlendi. Her iki hemitoraksta yer yer krepitan raller duyuluyordu. Sistemik kan basıncı 130/90 mmHg, kardiyovasküler ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Ağız, dudak ve burun mukozasında kanamalı lezyonları nedeniyle kulak burun boğaz konsültasyonu yapıldı. Orofarengeal ve anterior rinoskopik muayenede multipl ülseratif lezyonlar tespit edildi ve oral gargara ve antibiyoterapi önerildi.

Laboratuvar incelemelerinde kanda üre 109 mg/dl, kreatinin 2.4 mg/dl (hesaplanan GFR 29 ml/dk/1.73 m²), albümin 2.6 g/dl, globulin 4.1 g/dl, hemoglobin 7.4 g/dl, beyaz küre sayısı 11400/mm³, retikülosit %1, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 110 mm/saat olarak saptandı.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Mahmut Çivilibal

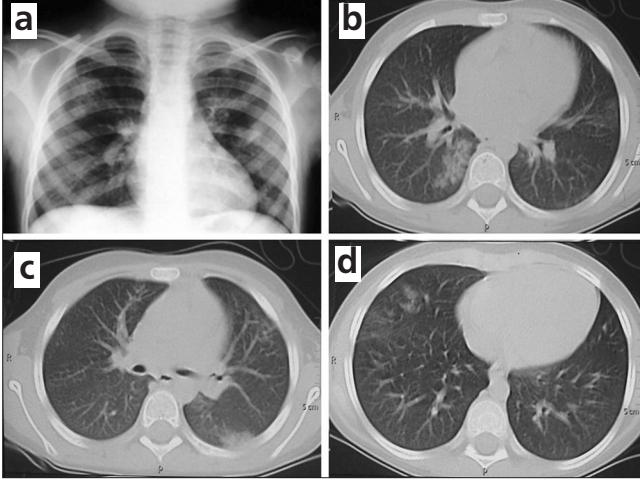
Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 212 529 44 00/1133 Fax: +90 212 589 62 56 E-posta: drcivilibal@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 18 Şubat 2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 10 Mart 2011

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

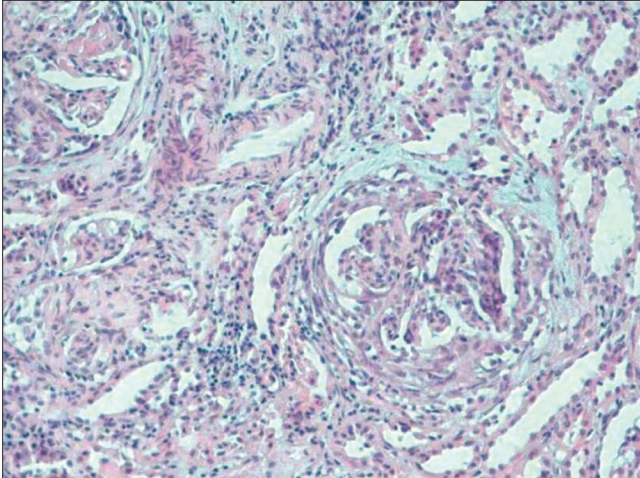
*The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.*



Resim 1. (a) Postero-anterior akciğer grafisi. Her iki akciğerde yama tarzında konsolidasyon alanları izlenmektedir. **(b-d)** Bilgisayarlı toraks tomografisi. Her iki akciğer parenkiminde multilobuler, multisegmenter, ağırlıklı olarak subpleval lokalizasyonlu interstisyel kalınlaşmalar ve alveoler konsolidasyon alanları görülmektedir.



Resim 2. Bilgisayarlı paranasal sinüs tomografisi. Koronal kesitte pansinüzit ile uyumlu enflamasyon ve duvar kalınlaşmaları izlenmektedir.



Resim 3. Böbrek biyopsisi (hemotoksilen eozin boyası). Nekrotizan glomerülonefrit ile uyumlu bulgular görülmektedir.

İdrar tetkikinde 3+ protein ve mikroskobisinde bol eritrosit, granüler ve eritrosit silendirleri vardı. 24 saatlik idrarda protein 2610 mg/m²/gün idi. Serum kompleman (C3 ve C4) ve immünglobulin (IgG, A, M, E) seviyeleri normaldi. Anti-nükleer antikor (ANA), anti-ds DNA ve antikardiyoli-pinler negatifti. Sitoplazmik-anti nötrofil sitoplazmik antikor (c-ANCA) negatif ve perinükleer-ANCA (p-ANCA) pozitif bulundu. İkişer kez ELISA yöntemiyle bakılan proteinaz 3-ANCA (PR3-ANCA) IgG normal (3.8 ve 10.3 U/ml, normali <20 U/ml); miyeloperoksidaz-ANCA (MPO-ANCA) IgG yüksek (122 ve 66 U/ml, normali <20 U/ml) olduğu saptandı. Wright ve Gruber-Widal aglütinasyon testleri, HbsAg, anti-HCV ve anti-HIV negatif; anti- HBs pozitif (63.2 U/L) idi. Tüberkülin deri testi negatifti.

Renal ultrasonografisinde sağ böbrek 88 mm, sol böbrek 84 mm, böbrek ekojeniteleri belirgin olarak artmıştı. Akciğer grafisinde iki taraflı yama tarzı infiltrasyon vardı (Resim 1a). Bilgisayarlı toraks tomografisinde her iki akciğer parenkiminde multilobuler, multisegmenter, ağırlıklı olarak subpleval lokalizasyonlu interstisyel kalınlaşmalar ve alveoler konsolidasyon alanları izlendi (Resim 1b-1d). Bilgisayarlı paranasal sinüs tomografisinde pansinüzit ile uyumlu tüm sinüslerde enflamasyon ve duvar kalınlaşmaları belirlendi (Resim 2).

Mikroskopik hematüri, masif proteinüri, böbrek yetersizliği, akciğerlerde nodüler konsolidasyonlar, paranasal sinüs inflamasyonu ve p-ANCA pozitifliği ile Wegener granulomatozu düşünüldü. Böbrek biyopsisi nekrotizan granulomatoz glomerülonefrit ile uyumlu bulundu (Resim 3). İmmünfloresan boyama negatifti.

Üç kez intravenöz (iv) yoğun yüksek doz metilprednizolon uygulandı ve ardından oral prednizolon (1 mg/kg/gün) ve oral siklofosamid (2 mg/kg/gün) ile tedaviye devam edildi. İzlemede ESH 56 mm/saat ve proteinüri 880 mg/m²/gün'e geriledi. Oral demir ve subkutan eritropoetin tedavisi ile hemoglobin 11 g/dl'ye yükseldi, ancak kreatinin düzeyi 4.5 mg/dl'ye yükselmesi (hesaplanan GFR 14 ml/dk/1.73 m²) üzerine periton diyalizine başladı. Hasta yaklaşık bir yıldır kronik periton diyalizi programında, oral prednizolon (10 mg/gün), azotiyopürin (2 mg/kg/gün) ve ko-trimoksazol (3 mg/kg/gün) tedavisi ile sorunsuz olarak izlenmektedir.

Tartışma

WG her yaş grubunda görülebilmekle birlikte, ortalama görülme yaşı 40-55'tir. Erişkinlerde sık rastlanmayan bu hastalığın ergenlik öncesi çocukluk çağında görülmesi çok nadirdir (1,2). Türk Çocuk Vaskülit Çalışma Grubu'nun yaptığı ve çocukluk çağı vaskülitlerin tarandığı geniş kapsamlı bir çalışmada, ülkemizde son 5 yıl içinde sadece bir çocuğun Wegener granulomatozu tanısı aldığı bildirilmiştir (3).

Ateş, kilo kaybı, halsizlik, yorgunluk, artralji ve gece terlemesi gibi konstitüsyonel yakınmalar hastaların hemen tamamında görülür. Hastamızda bu konstitüsyonel bulgulara ek olarak akciğerde nodüler infiltrasyon, paranasal sinüs inflamasyonu, anemi, ESH yüksekliği, mikroskopik hematüri, proteinüri, üre ve kreatinin yüksekliği, hipoalbuminemi,

p-ANCA pozitifliği ve MPO-ANCA IgG yüksekliğinden dolayı ANCA-ilişkili bir vaskülit olduğu düşünüldü. Erişkinlerde ve çocuklarda ANCA-ilişkili vaskülitlerin başlıcaları; Wegener granülomatozu, mikroskopik polianjitis, Churg-Strauss sendromu, hipokomplementemik ürtikeryal vaskülit, kriyoglobülinemik vaskülit ve Cogan sendromu olarak sayılabilir (4).

Hastamızın böbrek biyopsisi, nekrotizan glomerülonefrit ile uyumluydu ve immün kompleks birikimi yoktu (pausi-immün). Pausi-immün nekrotizan glomerülonefrit, WG, mikroskopik polianjitis ve Churg-Strauss sendromunda görülebilen bir bulgudur. Mikroskopik polianjitis, üst solunum yollarında tutulum olmaksızın non-granülomatöz pausi-immün glomerülonefrite yol açan bir hastalık iken, WG ve Churg-Strauss sendromu granülomatöz tarzda nekrotizan vaskülit tablolardır. Ayrıca, Churg-Strauss sendromunu Wegener granülomatozundan ayıran en önemli özelliği, astım ve eozinofili varlığıdır. Hastamızda astım ve eozinofili yoktu.

Çocuklarda WG tanısı için EULAR/PreS (European League against Rheumatism/Pediatric Rheumatology European Society) tanı ölçütlerinden yararlanılır (Tablo 1) (5). Çocukluk WG'inde subglottik, trakeal veya endobronşial darlıklar ve c-ANCA veya PR-3 ANCA varlığı tanı ölçütü olarak eklenmiştir. Tanı için bu altı ölçütten üçünü sağlamak gereklidir, hastamız ölçütlerin beşini sağlamaktaydı. Ancak, bizim hastamızda c-ANCA negatif p-ANCA pozitif ve iki kez bakılan PR-3 ANCA IgG normal iken MPO-ANCA IgG anlamlı düzeyde yüksekti. Klasik bilgilere göre, Wegener granülomatozunda c-ANCA veya PR3-ANCA pozitifliğinin duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olduğu bilinir. Son yıllarda bazı çalışmalarda ve olgu sunumlarında WG'lu hastaların yaklaşık %10'unda p-ANCA veya MPO-ANCA pozitifliğinin olduğu bildirilmektedir (6-8). Üstelik birçok olguda, bizim hastamızda olduğu gibi c-ANCA (PR3-ANCA) negatif iken p-ANCA (MPO-ANCA) pozitif olarak saptanmıştır.

Çocukluk çağı WG tedavisi ile ilgili yayınlar azdır ve genellikle olgu sunumları tarzındadır. Başlangıç tedavisinde yüksek doz steroidler ve siklofosfamid temel ilaçlardır. Siklofosfamidin uzun dönem toksik etkilerinden dolayı, özellikle devam tedavisinde azotiyopürin veya metotreksat önerilir (9). Trimetoprim-sülfometaksazolün çocuklardaki etkinliği net olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyon profilaksisi için kullanılır (10). Son yıllarda dirençli olgulara etanersept

ve rituksimab gibi biyolojik ilaçlar önerilir (11,12). Bu hastalık erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da alevlenmelerle seyreder. Bir çalışmada genç hastaların %80'inin 4-120 ay içinde tekrarladığı bildirilmiştir (13). Sistemik steroidlerin ve siklofosfamidin erken kullanımları ile çocuklardaki seyir oldukça iyileşme kaydetmiştir. Yine de önemli sayıdaki hastada kronik morbidite ve mortalite riski devam etmektedir.

Bu olgu, Wegener granülomatozunun çok nadir olmakla birlikte erken çocukluk yaşlarında da görülebileceğini göstermesi açısından önemlidir. Günümüzde uygun klinik ve radyolojik değerlendirme, serolojik testler ve biyopsi örnekleri ile hastalık tanısının zor olmadığını, bazı hastalarda c-ANCA negatif iken p-ANCA'nın pozitif olabileceği ve ne yazık ki bizim olgumuzda olduğu gibi geç başvuran hastalarda geri dönüşümsüz böbrek yetersizliğinin kaçınılmaz olduğunu hatırlatmak istedik.

Kaynaklar

1. Dedeoglu F, Sundel R.P. Vasculitis in Children. *Pediatr Clin N Am* 2005;52:547-75.
2. Ozen S. Vasculitis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric Nephrology*. 6th edn. Germany, Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2009. p.1101-9.
3. Ozen S, Bakkaloglu A, Dusunsel R, et al. Childhood vasculitides in Turkey: a nationwide survey. *Clin Rheumatol* 2007;26:196-200.
4. Makay B, Ünsal E. Çocukluk çağının ender görülen vaskülitleri. *Türk Ped Arş* 2008;43:28-34.
5. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 2006;65:936-41.
6. Schonermarck U, Lamprecht P, Csernok E, Gross WL. Prevalence and spectrum of rheumatic diseases associated with proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and myeloperoxidase-ANCA. *Rheumatology* 2001;40:178-84.
7. Akahoshi M, Yoshimoto G, Nakashima H, et al. MPO-ANCA-positive Wegener's granulomatosis presenting with hypertrophic cranial pachymeningitis: case report and review of the literature. *Mod Rheumatol* 2004;14:179-83.
8. Narita Y, Yamaguchi T, Tanaka K, et al. A case of Wegener's granulomatosis with seronegative for PR-3 ANCA and seropositive for MPO-ANCA. *Nihon Koryuiki Gakkai Zasshi* 2009;47:591-6.
9. Langford CA, Talar-Williams C, Barron KS, Sneller MC. Use of a cyclophosphamide-induction methotrexate-maintenance regimen for the treatment of Wegener's granulomatosis: extended follow-up and rate of relapse. *Am J Med* 2003;15:463-9.
10. DeRemee RA. The treatment of Wegener's granulomatosis with trimethoprim/sulfamethoxazole: illusion or vision? *Arthritis Rheum* 1988;31:1068-72.
11. Antoniu SA. Treatment options for refractory Wegener's granulomatosis: a role for rituximab? *Curr Opin Investig Drugs* 2007;8:927-32.
12. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005;352:351-61.
13. Stegmayr BG, Gothefors L, Malmer B, et al. Wegener granulomatosis in children and young adults. A case study of ten patients. *Pediatr Nephrol* 2000;14:208-13.

Tablo 1. Çocuklarda Wegener granülomatozu için EULAR/PreS* tanı ölçütleri (5)

- Anormal idrar tetkiki (hematüri ve/veya belirgin proteinüri)
- Biyopside granülomatöz inflamasyonun gösterilmesi
- Nazal sinüs inflamasyonu
- Subglottik, trakeal veya endobronşial darlık
- Anormal akciğer grafisi ve/veya bilgisayarlı tomografisi
- PR-3 ANCA veya C-ANCA boyanması

*EULAR/PreS: European League against Rheumatism/Pediatric Rheumatology European Society