

A Case of Familial Wegener Granulomatosis Presented with Life-Threatening Diffuse Alveolar Hemorrhage and Treated Successfully

Hayatı Tehdit Eden Diffüz Alveoler Hemoraji ile Prezente Olan ve Başarılı Bir Şekilde Tedavi Edilen Ailesel Wegener Granülomatozis Olgusu

Mustafa Tosun¹ , Turgut Teke² 

¹Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Erzincan, Türkiye

²Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Cite this article as: Tosun M, Teke T. A Case of Familial Wegener Granulomatosis Presented with Life-Threatening Diffuse Alveolar Hemorrhage and Treated Successfully. Arch Basic Clin Res 2021; 3(1): 38-42.

ORCID iDs of the authors: M.T. 0000-0002-5204-2099; T.T. 0000-0001-5955-6255.

ABSTRACT

Granulomatosis with polyangiitis is a systematic disease characterized by necrotizing granulomatous vasculitis, which can involve the upper respiratory tract, lungs and kidneys. The development of cavitory lesions owing to their necrotizing feature also requires diagnosis with many diseases, especially tuberculosis and malignancies. Although the lungs are frequently involved in Wegener granulomatosis, diffuse alveolar hemorrhage is rarely observed and it progresses mortally. Additionally, the reported number of cases of familial Wegener granulomatosis is very low. Here, we report the case of a young male patient who underwent treatment for tuberculosis because of the appearance of a miliary involvement upon lung imaging at a previous medical center and present the fast progression of the disease, good response from the treatment, and the loss of his father from the same disease.

Keywords: Alveolar hemorrhage, familial wegener, wegener granulomatosis, hemoptysis

ÖZ

Polianjitis ilişkili granülomatozis; daha çok üst solunum yolları, akciğerler ve böbrekleri tutabilen nekrotizan granülomatöz vaskülit olarak tanımlanan sistemik bir hastalıktır. Nekrotizan olması sebebiyle kaviter lezyonların gelişmesi, başta tüberküloz ve malignitelerle beraber pek çok hastalıkla ayırıcı tanı gerektirir. Wegener Granulomatoz'unda akciğerler sıklıkla tutulur. Ancak diffüz alveoler hemoraji nadir olarak görülmekte ve çoğunlukla ölümcül olarak seyretmektedir. Ayrıca bildirilen ailesel WG olgu sayısı oldukça azdır. Önceki başvurduğu sağlık merkezinde akciğer görüntülemesinde miliyer tutulum benzeri görünüm olması ve enfeksiyon tablosu sebebi ile tüberküloz tedavisi başlanan genç erkek olgumuzu; hastalığının hızlı progresyon göstermesine rağmen, tedaviden iyi yanıt alınması ve babasının da aynı hastalık sebebi ile kaybedilmesi nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

Anahtar Kelimeler: Ailesel wegener, alveoler hemoraji, hemoptizi

GİRİŞ

Wegener granülomatozis (WG) yeni adıyla "polianjitis ilişkili granülomatozis", nedeni bilinmeyen, multisistemik, nekrotizan granülomatöz bir vaskülitir. Çoğunlukla üst solunum yolları, akciğer ve böbrekleri etkiler. WG'de akciğer tutulumu diğer vaskülitlerle karşılaştırıldığında daha yaygın ve agresiftir. Hastalık kronik ve tekrarlayan bir seyir gösterir (1-3). Ayırıcı tanıda benzer lezyonlara neden olabilen fungal lezyonlar, mikobakteriyel enfeksiyonlar ve diğer vaskülitler araştırılmalıdır. Hastalığın tanısı;

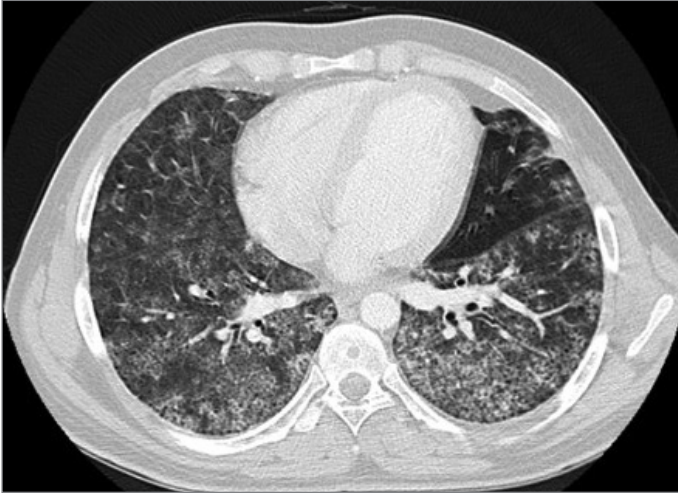
histopatolojik olarak nekrotizan granülomatöz vaskülitin gösterilmesiyle konulur. Tedavi edilmemiş vakalarda hızlı ilerleyen ölümcül hastalığa gidish görülebilir. Hastaların büyük kısmında kortikosteroid ve siklofosamid tedavisi ile tam remisyona sağlanır (1, 4).

OLGU SUNUMU

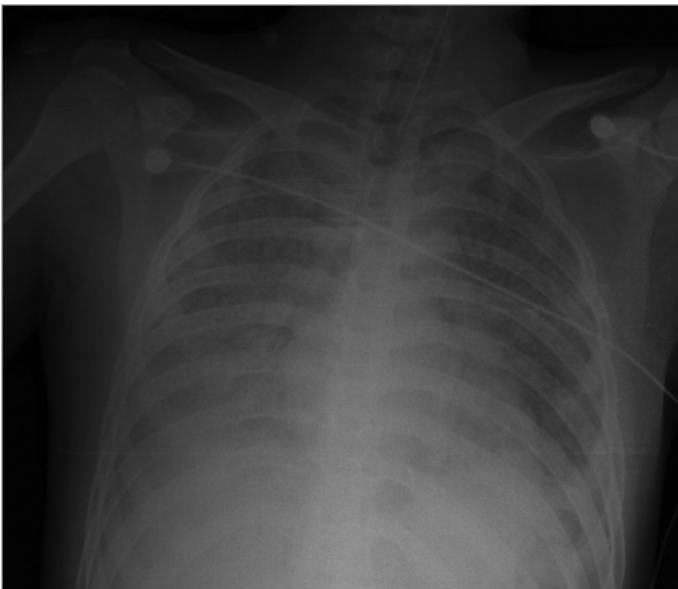
Nefes darlığı ve öksürük ile birlikte ağızdan kan gelmesi yakınması ile göğüs hastalıkları polikliniğine müracaat eden 19 yaşında erkek hastanın özgeçmiş sorgulamasında



Resim 1. Hastanın babasına ait P-A akciğer grafisi



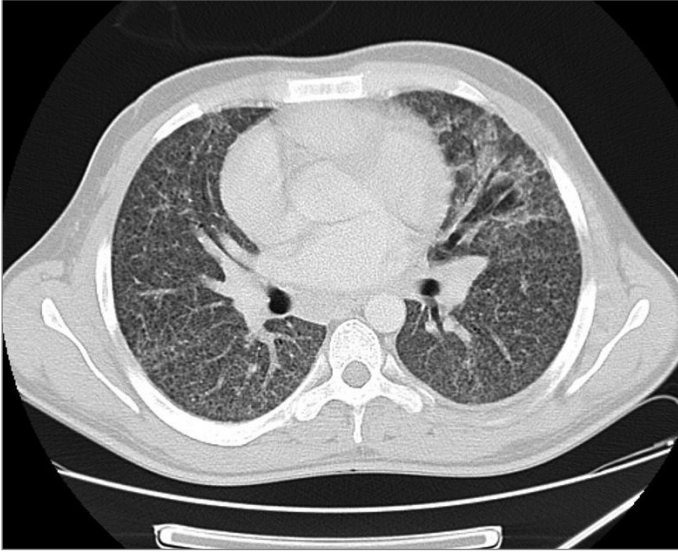
Resim 2. Hastanın babasına ait BT parankim görüntüsü



Resim 3. Yoğun Bakım 1. gün A-P akciğer grafisi

40 gün önce bu yakınmaları ile gittiği dış merkezde çekilen akciğer grafisinde miliyer tarzda tüm alanlarda mikronodüler infiltrasyon ile uyumlu görünüm tespit edilmesi üzerine akciğer tüberkülozu tanısı konularak dördü anti-tüberküloz tedavi başlanıp taburcu edilen hasta 15 gün bu tedaviyi kullanmasına rağmen yakınmalarının artması nedeniyle merkezimize başvurdu. Soygeçmişinde önceki yıl babasında da benzer semptomlar geliştiği ve kısa sürede hayatını kaybettiği öğrenildi. Hastamızın babasının 1 yıl önce 38 yaşında ani gelişen hemoptizi, nefes darlığı ile başvurduğu merkezde alveoler hemoraji nedeni ile hastaneye yatırılarak tetkik edildiği öğrenildi. Babanın akciğer grafisi ve BT görüntüleri incelendiğinde oğlu yani olgumuz ile benzer bulgular mevcuttu (Resim 1-2). Ön planda vaskülit düşünülmeyle birlikte hastanın progresif bir şekilde kötüleşmesi sebebi ile kesin tanısı konulmadan kaybedildiği anlaşıldı. Hastamızın fizik muayenesinde takipnesi (30/dk), taşikardisi (112/dk), hipotansiyonu (TA:90\60 mm/Hg), hafif siyanozu ve oskültasyonda bilateral tüm alanlarda inspiratuar ralleri mevcuttu. Geliş anterior-posterior akciğer grafisinde (Resim 3) bilateral tüm zonlarda yaygın alveoler infiltrasyon mevcuttu. Hastanın geliş arter kan gazında (AKG): pH: 7.38, pCO₂: 66 mmHg, pO₂: 46 mmHg, HCO₃: 38 mmol/L, O₂ Sat: %76, FiO₂: %36, pO₂/FiO₂: 127 tespit edilerek hasta diffüz alveolar hemoraji ve hipoksemik solunum yetmezliği ön tanıları ile yoğun bakım ünitesine alındı. Hastaya Non İnvaziv Mekanik Ventilator (NIMV) ile 5/15 cm H₂O EPAP/IPAP basınçlarıyla solunum desteği verildi. %100 O₂ desteğine rağmen hastanın O₂ saturasyonlarının yeterli düzeye yükselmemesi, solunum sayısının düşmemesi ve hemoptizisinin artması üzerine entübe edilerek İnvaziv Mekanik Ventilatöre (IMV) bağlandı. Rutin laboratuvar incelemelerinde WBC: 21000/mm³, Hgb: 7,8 g/dL, Hct: %23.9, PLT: 516, Üre:53 mg/dL, Kreatin: 1 mg/dL, Glukoz: 130 mg/dL, ALT: 83 U/L, AST: 59U/L idi.

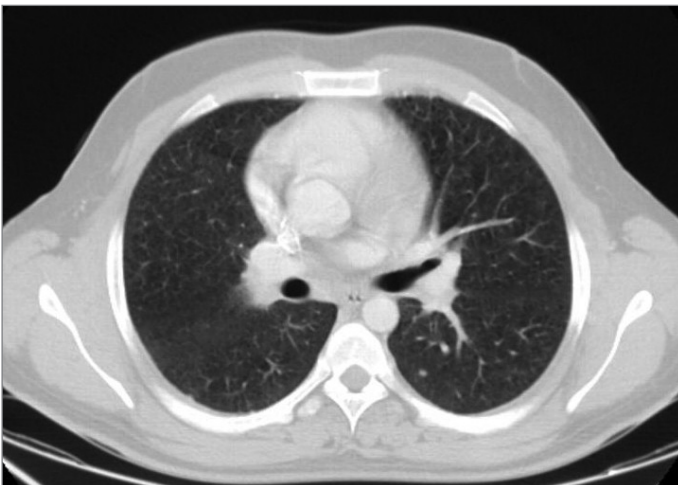
Hastadan kanda anti nükleer antikor (ANA), Anti ds-DNA, anti nötrofil sitoplazmik antikorun sitoplazmik paterni (c-ANCA) ve Balgamda Asido Rezistans Bakteri (ARB) inceleme gönderildi. Toraks BT'de alveoller ve interstisyumu tutan yaygın mikronodüler kaviter lezyonlar, miliyer tutulum görünümü mevcuttu (Resim 4). Balgamda ARB incelemeleri negatif olarak geldi. Hastanın c-ANCA (++) ANA (+) olarak geldi. Genel durumu giderek kötüleşen ve hemoptizisi artan hastaya acil olarak 3mg/kg siklofosfamid ve 1gr\gün metil prednizolon tedavisi başlandı. Paranazal Sinus BT'de frontal, etmoid, maxiller ve sfenoid sinüslerde mukozal kalınlaşma mevcuttu. Hastada ön planda akciğer tutulumu olan Wegener Granulomatozu düşünüldü. Kliniği, radyolojisi ve laboratuvar değerleri giderek düzelen hasta IMV'de takibinin 10. gününde başarılı bir weaning ile solunum desteğinden ayrılarak önce yoğun bakımdan sonra da hastaneden taburcu edildi. Hastanın



Resim 4. Geliş 4. gün BT görüntüsü



Resim 5. Tedavi sonrası 45.gün P-A akciğer grafisi



Resim 6. Tedavi sonrası BT görüntüsü

kontrol postero-anterior akciğer grafisi ile Toraks BT'sinde belirgin regresyon izlendi (Resim 5-6).

TARTIŞMA

WG tanısı konulan hasta sayısı son yıllarda giderek artmıştır. Bununla birlikte medikal gelişmeler ile orantılı olarak daha iyi tedavi edilebilmektedir. WG genel olarak küçük ve orta boydaki damarları tutan bir vaskülit olup, çoğunlukla üst ve alt hava yollarının nekroz içeren granulomatöz iltihabı ile karakterizedir (5-7). WG klinik olarak sinüzit gibi üst solunum yolları semptomları veya göz, akciğer, cilt veya böbrek gibi organların tutulumuna ait yakınmalarla karşımıza çıkmaktadır (5, 8). Bizim olgumuzda da yaygın sinüzit bulguları ile birlikte akciğer grafisinde miliyer tutulum mevcuttu. Literatürde az sayıda ailesel Wegener olgusu mevcuttur. Prendecki ve arkadaşlarının (9) 2016 yılında yayınladığı bir olguda iki erkek kardeşten birinde polianjitis ilişkili granulomatöz (c-anca +) diğerinde ise mikroskobik polianjitis (p-anca +) tespit edilmiş. Ancak bu olguların ikisinin de silika tozu maruziyeti de mevcut olduğu anlaşılmıştır. Bizim olgumuz ve babasının herhangi bir maruziyeti bulunmamaktaydı. Başka bir olgu sunumunda ise anne ve kızında 2 ay ara ile ortaya çıkan sinüzit semptomları sonrası her ikisine de nazal biyopsi ile WG tanısı konmuştur. Etyolojide viral bir enfeksiyon (H1N1) olabileceği düşünülmüş ancak annesinde viral antijenler pozitif çıktığı halde kızında negatif olarak çıkması bundan uzaklaştırmıştır (10).

WG'nin tanısında ve tedavisi sırasındaki aktivitesinin saptanmasında son yıllarda c-ANCA yaygın olarak kullanılmaktadır. c-ANCA tedavi edilmemiş WG'li olgularda %90'ın üzerinde yüksek bulunmakta, remisyon döneminde ise seviyesi azalmaktadır. c-ANCA'nın duyarlılığı %91 iken özgüllüğü %99 olup WG'de %80-90, sınırlı WG'de ise %55-66 oranında pozitif bulunur (11). Bizim olgumuzda da c-ANCA ile ANA pozitifliği mevcuttu.

Hoffman ve arkadaşları (1) 158 WG hastasını analiz ettikleri çalışmada hastalığın çoğunlukla kilo kaybı, halsizlik, ateş gibi genel semptomlarla başladığını, alt-üst solunum yollarına ait rinit, sinüzit, nazal ülser, dispne, hemoptizi gibi bulguların sıklıkla olduğunu gözlemlemişler. Bizim olgumuzun da geliş şikayeti nefes darlığı, ateş ve hemoptizi idi. Yapılan çalışmalar incelendiğinde WG'li hastaların tanı anında veya izlem sırasında yaklaşık %90-97'sinde çoğunlukla tek veya multipl kaviter lezyonlar veya daha nadir olarak buzlu cam lezyonlarının oluşturduğu akciğer tutulumu görülmektedir (1, 12). Bazı çalışmalarda akciğer tutulumu olguların yaklaşık 3/4'ünde tespit edilmiş ve %11 olguda ise izole akciğer tutulumu bildirilmiştir. Pulmoner lezyonların ayırıcı tanısında reaktivasyon tüberkülozuna (TB) dikkat çekilmektedir (13). Zaten bizim olgumuzun önceki merkezde konulan tanısı miliyer tüber-

küloz idi. WG'li hastalarda diffüz alveoler hemoraji (DAH) olguların yaklaşık %10'unda görülür. Hastalar ilk bulgu olarak alveoler hemorajiyile gelebildiği gibi, önceden tanı almış WG olgularında alevlenme sırasında da ortaya çıkabilir (14). Hastaların mortalite sebebi çoğunlukla akut solunum yetmezliğine ya da böbrek yetmezliğine bağlı olarak gelişir. DAH gelişmiş hastalar kortikosteroid ve siklofosfamidle tedavi edilse bile mortalite oranı yüksektir (15). Ülkemizde yapılmış olan çalışmalar incelendiğinde, masif hemoptizi ile seyreden ve başarılı bir şekilde tedavi edilebilen olgu sayısı çok az olup, bunların sadece birinde tedaviye yanıt alınabilmiştir. Perinçek ve arkadaşlarının (14) yayınladığı bir olguda 1 yıl önce WG tanısı alan kronik böbrek yetmezliği sebebi ile düzensiz metilprednizolon tedavisi alan hastada diffüz alveoler hemoraji gelişmiş 21 gün İMV'de takip edilen hasta olgumuzla benzer şekilde başarılı bir şekilde tedavi edilebilmiştir.

WG tedavisinde birçok immunsupresif ilaç denenmiştir. 1960'lı yıllarda ortalama sağ kalım oranı 5 ay iken, günümüzde bu oran %75 olguda yüksek doz prednizolon + siklofosfamid kombinasyonu ile 5 yıla kadar yükseltilebilmiştir (1, 5). Tedavi süresi çoğunlukla 12 ay sürmesine rağmen, bazı hastalarda tüm semptomların gerilemesi için iki yıla kadar uzatılan tedaviler gerekli olabilmektedir. Tedaviye cevap radyolojik gerileme ile birlikte enflamatuvar göstergelerin gerilemesi veya bulguların rezolüsyonu olarak tanımlanmıştır (16). Hastaneye başvuru sebebi hemoptizi, ateş ve solunum yetmezliği olan olgumuzda, immunsupresif tedaviye kısa sürede yanıt alınmış ve tedavi sonrasında akciğer grafisinde belirgin düzelme izlenmiştir (Resim 5).

Sonuç olarak; diffüz alveoler hemoraji WG'nin az görülen ve ölümcül seyreden bir komplikasyonu olması sebebiyle hızlı tanı konulup tedaviye başlamak, mortaliteyi önemli oranda azaltacaktır. Olgumuzun babasında da olduğu gibi hızlı tanı konulup tedavi verilmediğinde hastalık progressif bir şekilde ilerleyip hastalar kaybedilebilmektedir. Akciğer görüntülemelerinde miliyer tutulumla gelen hastalarda özellikle TB insidansı yüksek bölgelerde ilk akla gelen tanı miliyer tüberküloz olsa bile diğer granülomatöz hastalıklar ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi, aile öyküsüne ve gerekli serolojik testlere bakılmalıdır.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from the patient who participated in this case.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.T.; Design - M.T., T.T.; Supervision - T.T.; Resources - M.T.; Materials - M.T., T.T.; Data Collection and/or Processing - M.T., T.T.; Analysis and/or Interpretation - M.T., T.T.; Literature Search - M.T.; Writing Manuscript - M.T.; Critical Review - T.T.

Conflict of Interest: Authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu olguya katılan hastadan alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.T.; Tasarım - M.T., T.T.; Denetleme - T.T.; Kaynaklar - M.T.; Malzemeler - M.T., T.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - M.T., T.T.; Analiz ve/veya Yorum - M.T., T.T.; Literatür Taraması - M.T.; Yazıyı Yazan - M.T.; Eleştirel İnceleme - T.T.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışmanın maddi destek almadığını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Hoffman GS, Kerr GS, Leavit RY, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, et al. Wegener granulomatosis: An analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98. [\[Crossref\]](#)
- Frankel SK, Sullivan EJ, Brown KK. Vasculitis: Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, and Takayasu arteritis. *Crit Care Clin* 2002; 18: 855-79. [\[Crossref\]](#)
- Gómez-Gómez A, Martínez-Martínez MU, Cuevas-Orta E, Bernal-Blanco JM, Cervantes-Ramírez D, Martínez-Martínez R, et al. Pulmonary manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Reumatol Clin* 2014; 10: 288-93. [\[Crossref\]](#)
- Yapıcıoğlu S, Erer OF, Yalçın YA, Özkan SA. Wegener granülomatozu: tanısal zorluk yaşanan bir olgu nedeniyle Türkiye'den bildirilen olguların literatür eşliğinde incelenmesi. *İzmir Göğüs Hastalıkları Dergisi* 2004; 1: 33-40.
- Savage COS, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 349: 553-8. [\[Crossref\]](#)
- Travis WD, Hoffman GS, Leavitt RY, Pass HI, Fauci AS. Surgical Pathology of the Lung in Wegeners Granulomatosis - Review of 87 Open Lung Biopsies from 67 Patients. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 315-33. [\[Crossref\]](#)
- Lie JT. Diagnostic Histopathology of Major Systemic and Pulmonary Vasculitic Syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16: 269-92.
- Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-23. [\[Crossref\]](#)
- Prendecki M, Cairns T, Pusey CD. Familial vasculitides: granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis in two brothers with differing anti-neutrophil cytoplasm antibody specificity. *Clin Kidney J* 2016; 9: 429-31. [\[Crossref\]](#)
- Sewell RF, Hamilton DV. Time associated Wegener's granulomatosis in two members of a family. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 882.
- Fraser RS, Müller NL, Colman N, Pare PD. Diagnosis of diseases of the chest. Saunder Company USA 1999; 1489-532.
- Sneller MC. Wegener Granulomatosis. *JAMA* 1995; 273: 1288-91. [\[Crossref\]](#)
- Bamberty P, Sakhuja V, Bhusnurmath SR, Jindal SK, Deodhar SD, Chugh KS. Wegener's Granulomatosis: Clinical experi-

- ence with eighteen patients. J Assoc Physicians India 1992; 40: 597-600.
14. Gökhan P, Erhan T, Ömer NP. Massif Alveoler Hemorajiyile Seyreden Wegener Granulomatozu; Olgu Sunumu. Balkan Med J 2011; 28: 463-5.
 15. Yurt S, Koşar F. Alveoler hemoraji sendromları. Solunum 2008; 10: 86-91.
 16. Çetinkaya E, Sökücü SN, Kadakal F, Altın S, Günlüoğlu G, Ürer N. c-ANCA negatif Wegener Granulomatozu iki vaka sunumu. Solunum 2009; 11:32-5.
-