

PULMONER VASKÜLİTLER

Dr. Füsun TOPÇU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları A.B.D.

2012 Chapel Hill Konsensus Konferans Vaskülit Nomenklatürü

BÜYÜK DAMAR VASKÜLİTLERİ

- Takayasu arteriti (TAK)
- Dev hücre arteriti

ORTA ÇAPLI DAMAR VASKÜLİTLERİ

- Poliarteritis nodoza
- Kawasaki hastalığı

KÜÇÜK DAMAR VASKÜLİTLERİ

- ANCA-ilişkili vaskülitler**
 - **Mikroskopik polianjitis (MPA)**
 - **Polianjitisli granulomatozis (WG)**
 - **Polianjitisli eozinofilik granulomatozis (CSS)**
- İmmün kompleks küçük damar vaskülitleri
 - **Anti-glomerüler bazal membran hastalığı**
 - Kriyoglobulinemik vaskülit
 - IgA vaskülit (Henoch-Schönlein)
 - Hypokomplementemik urtikarial vaskülit

DEĞİŞKEN DAMAR VASKÜLİTLERİ

- Behçet hastalığı**
- Cogan sendromu

TEK ORGAN VASKÜLİTLERİ

- Kutanöz lökositoklastik anjiitis
- Kutanöz arteritis
- Primer santral sinir sistemi vaskülit
- İzole aortitis
- Diğerleri

SİSTEMİK HASTALIKLARLA İLGİLİ VASKÜLİTLER

- Lupus vaskülit
- Romatoid vaskülit
- Sarkoid vaskülit
- Diğerleri

OLASI ETİOLOJİLER İLE İLGİLİ VASKÜLİTLER

- Hepatit-C virüs-ilişkili Kriyoglobulinemik vaskülit
- Sifiliz-ilişkili aortit
- İlaç-ilişkili immün kompleks vaskülit
- İlaç-ilişkili ANCA-ilişkili vaskülitler
- Kanser ilişkili vaskülitler
- Diğerleri

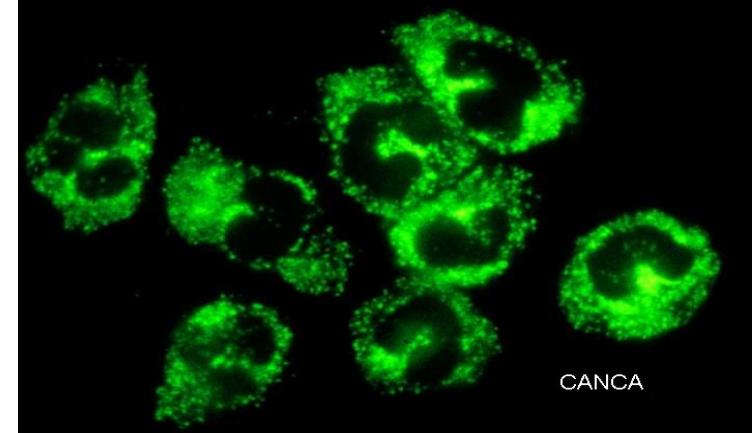
Disease spectrum and ANCA status	Japan	UK
Numbers of total AAV	86	50
Male vs female	42 vs 44	24 vs 26
Mean (median) age, years	69.7 (72)*	60.5 (61)
pANCA/MPO, <i>n</i> (%)	72 (84)**	15 (30)
cANCA/PR3, <i>n</i> (%)	6 (7)**	29 (58)
Negative, <i>n</i> (%)	8 (9)	6 (12)
Annual incidence/million		
Adults		
Total AAV	22.6 (19.1, 26.2)	21.8 (12.6, 30.9)
MPA	18.2 (14.3, 22.0)	6.5 (1.9, 11.2)
Granulomatosis with polyangiitis	2.1 (0.6, 3.7)	14.3 (5.8, 23.0)
CSS	2.4 (0.3, 4.4)	0.9 (0, 1.9)
Seniors		
Total AAV	57.0 (53.4, 60.6)	47.9 (25.0, 70.8)
MPA	50.7 (38.3, 63.0)	20.8 (−0.6, 42.2)
Granulomatosis with polyangiitis	2.7 (−0.8, 6.3)	25.0 (14.6, 35.4)

Disease spectrum and ANCA status	Japan	UK
Numbers of total AAV	86	50
Male vs female	42 vs 44	24 vs 26
Mean (median) age, years	69.7 (72)*	60.5 (61)
pANCA/MPO, <i>n</i> (%)	72 (84)**	15 (30)
cANCA/PR3, <i>n</i> (%)	6 (7)**	29 (58)
Negative, <i>n</i> (%)	8 (9)	6 (12)
Annual incidence/million		
Adults		
Total AAV	22.6 (19.1, 26.2)	21.8 (12.6, 30.9)
MPA	18.2 (14.3, 22.0)	6.5 (1.9, 11.2)
Granulomatosis with polyangiitis	2.1 (0.6, 3.7)	14.3 (5.8, 23.0)
CSS	2.4 (0.3, 4.4)	0.9 (0, 1.9)
Seniors		
Total AAV	57.0 (53.4, 60.6)	47.9 (25.0, 70.8)
MPA	50.7 (38.3, 63.0)	20.8 (−0.6, 42.2)
Granulomatosis with polyangiitis	2.7 (−0.8, 6.3)	25.0 (14.6, 35.4)

GİRİŞ

- Akciğer tutulumu en sık, ANCA-ilişkili vaskülitlerde (%95);
 - WG
 - CSS
 - MPA
 - Diğerleri <%5

ANCA



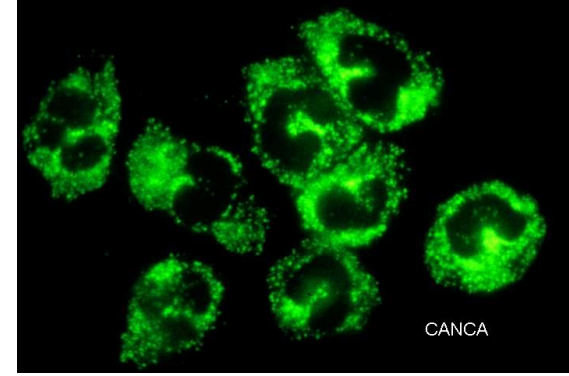
- Nötrofil ve monositlerin sitoplazmik komponentlerine karşı gelişen antikorlar
- **c-ANCA (sitoplazmik)** immün flöresan ile sitoplazma boyanır
- **p-ANCA (perinükleer)** immün flöresan ile nükleusun etrafı boyanır

cANCA / pANCA

(Granülosit sitoplazmasına karşı gelişen otoantikörler)

<u>Pattern</u>	<u>Hedef antijen</u>	<u>İlgili hastalıklar</u>
cANCA	Proteinase 3	Wegener' s granulomatosis
pANCA	Myeloperoxidase	Microscopic polyangiitis, Churg-Strauss sendromu
pANCA	Elastase	SLE, ülseratif colitis, Crohn' s hastalığı,primer sclerosing cholangiitis
pANCA	Cathepsin G	ülseratif colitis, Crohn' s hastalığı,primer sclerosing cholangiitis
pANCA	Lysozyme	ülseratif colitis, Crohn' s hastalığı,primer sclerosing cholangiitis
pANCA	Lactoferrin	ülseratif colitis, Crohn' s hastalığı,primer sclerosing cholangiitis, SLE, Romatoid artrit

ANCA-IIF-ELISA



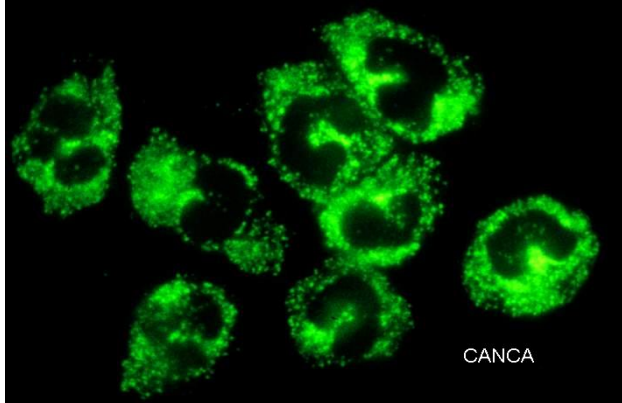
- IIF ile tarama
- Kanıtlama için ELISA

International Consensus Statement Am J Clin Pathol 2003; 120: 312–318.

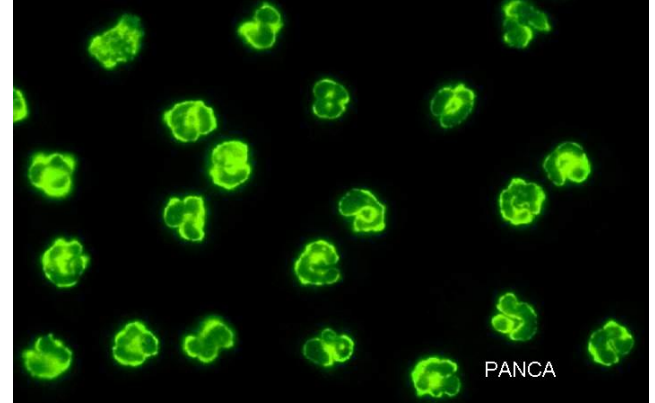
- 1-IIF ile pozitif c/p ANCA
- 2-Antijen-spesifik ELISA ile PR3-ANCA veya MPO-ANCA



ANCA-İlişkili Vaskülit
WG, CSS, MPA



ANCA



C-ANCA + PR3 ANCA



Küçük-Damar Vaskülit
%99 spesifite



WG

P-ANCA + MPO-ANCA



Küçük-Damar Vaskülit
%99 spesifite



MPA
CSS

ANCA

- **c-ANCA (PR3-ANCA)**
 - Polianjitisli granulomatozis (WG) hastaların %70-93'ünde,
 - MPA veya CSS hastaların %10-20' sinde
- **p-ANCA (MPO-ANCA)**
 - MPA veya Polianjitisli eozinofilik granulomatozis (CSS) hastaların >%50' sinde,
 - WG hastaların <%10' unda

POLİANJİTİSLİ GRANULOMATOZİS (WEGENER GRANULOMATOZU)

- En sık görülen ANCA-ilişkili vaskülit
- En sık görülen pulmoner vaskülit

POLİANJİTİSLİ GRANULOMATOZİS (WEGENER GRANULOMATOZU)

- En sık üst solunum yollarını, akciğerleri ve böbrekleri tutar.
- **Akciğer tutulumu:**
- Kaviteleşebilen; nodüller, kitleler, konsolidasyonlar
- Diffüz alveoler hemoraji
- Subglottik stenoz, trakeal, bronşial granulom
- **Semptomlar;** öksürük, dispne, hemoptizi, göğüs ağrısı)

POLİANJİTİSLİ GRANULOMATOZİS (WEGENER GRANULOMATOZU)

- **Üst solunum sistemi tutulumu:** mastoidit, kronik sinüzit, paranazal sinüslerde granulom, destrüktif lezyonlar, kemik deformiteleri (semer burun).
- **Semptomlar;** rinore, epistaksiz, işitme kaybı, kulak ağrısı

POLİANJİTİSLİ GRANULOMATOZİS (WEGENER GRANULOMATOZU)

- **Böbrek tutulumu:** glomerülonefrit
- TİT: hematüri, proteinüri,
- Biyokimya: üre ve kreatinde artış)

WG KLİNİK ÖZELLİKLER

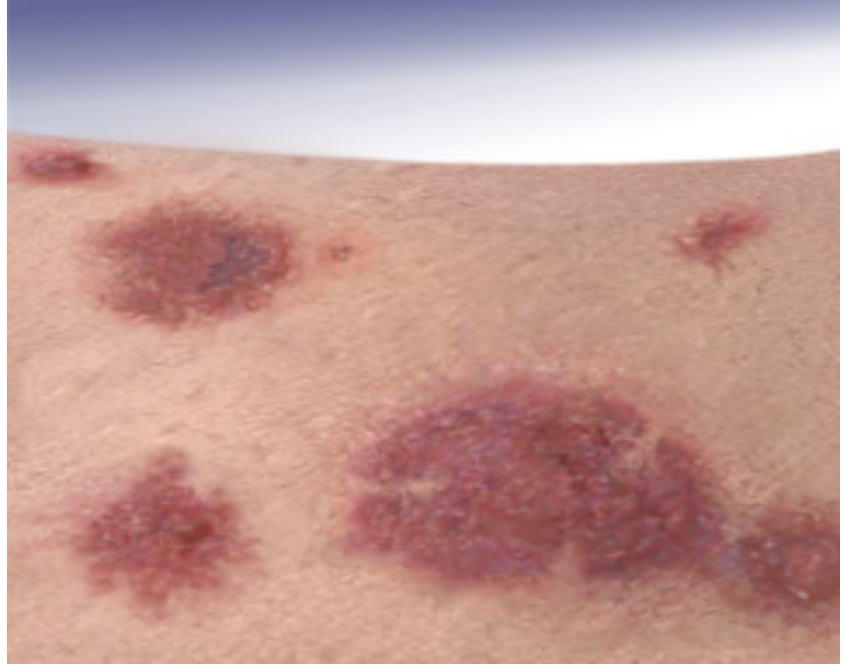
KLİNİK BULGULAR	%
Pulmoner (öksürük, hemoptizi, dispne, göğ. ağr)	70-95
Üst hava yolları (epistaksis, sinuzit, rinore, otit, işitme kaybı, kulak ağrısı, destrüktif lezyonlar/kemik deformiteleri, ülserasyon)	70-95
Trakeobronşial (subglottik stenosis, bronşial stenoz, endobronşial lezyon) (atelektazi, postobs. pnömoni)	10-55
Renal (glomerülonefrit) başlangıçda %40	50-85
Deri (purpura, ülserler, veziküller, veya nodüller)	45-60
Kas/iskelet (artraljiler, miyaljiler, artrit)	30-70
Göz (konjunktivit, üveit, episklerit, sklerit, proptoz)	25-55
Konstitüstyonel (Ateş, kilo kaybı, artraljiler, halsizlik)	15-45
Sinir sistemi (periferal, santral, baş ağrısı)	10-30
Kardiak (koroner vaskülit, perikardit kardiomyopati,iletim boz. aritmi)	5-15

İpuçları: Pulmoner-renal sendrom

- **Diffüz alveoler hemoraji + glomerulonefrit**
 - ANCA-ilşkili vaskülitler,
 - Goodpasture sendromu
 - SLE

İpuçları-Deri

Palpable Purpura



ANCA-ilişkili vaskülitler
Konnektif doku hast.

POLİANJİTİSLİ GRANULOMATOZİS (WEGENER GRANULOMATOZU)

TEDAVİ:

A-Başlangıç tedavisi;

- Hastalığın ağırlığına göre değişir.
- Hafif olgular** (vital organ yetmezliği veya ölüm tehlikesi olmayan): kortikosteroid + metotreksat MTX
- Ağır olgularda** (organ yetmezliği veya ölüm tehlikesi olan):kortikosteroid (6-9 ay) + siklofosfamid CYC(3-6 ay)

B-İdame tedavi:

CYC yerine Azatiopirin (AZA) Azathioprine (2 mg/kg/gün)

Toplam 24 ay tedavi

OLGU-1

- 52 yaşında kadın hasta
- Şikayeti: Epistaksis, burun tıkanıklığı, bir gözünün daha dışa çıkması
- Bu şikayetlerle KBB polikliniğine başvurmuş, fizik muayenede sağ burun boşluğunda tümöral oluşum
- Paranasal sinüs BT
- Endoskopik biopsi: granulomatöz doku

I HATICE TIMURLenk
T 2006018923
D 01-JAN-1954
L 16:11
07-MAY-2006
IMAGE 77
SER 1-7

AF

DICLE UNIV. HASTANESI
MAGNETOM EXPERT
H-SP-CR VB33D
+ : F A L

MF 1.49

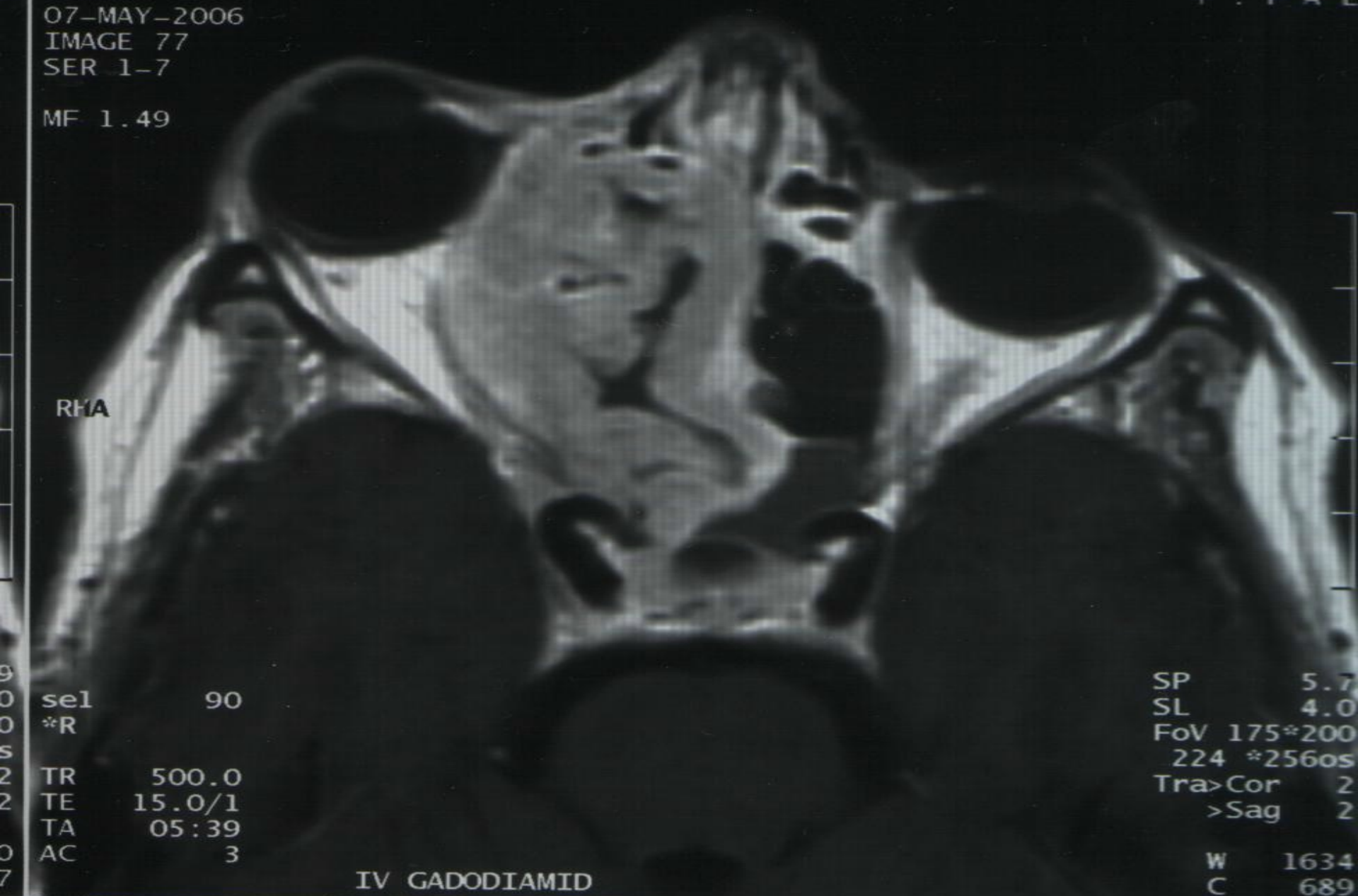
RHA

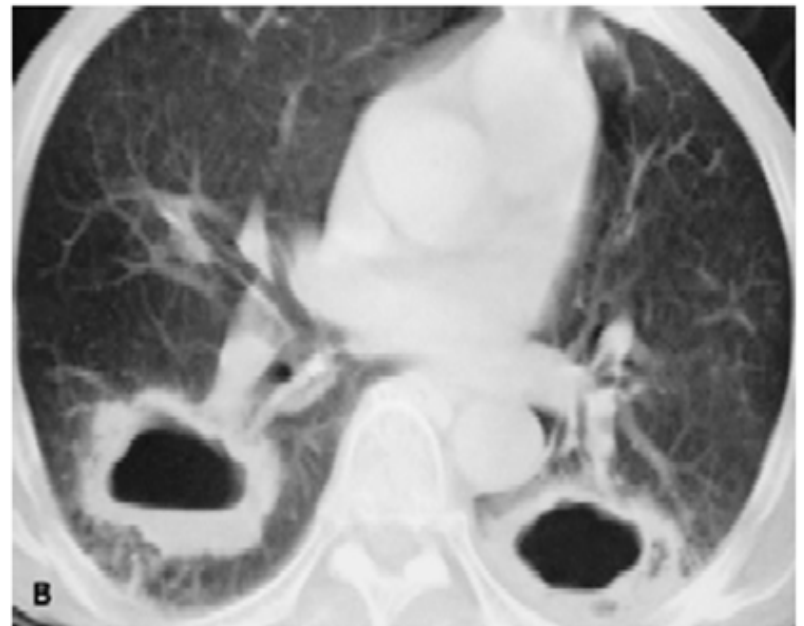
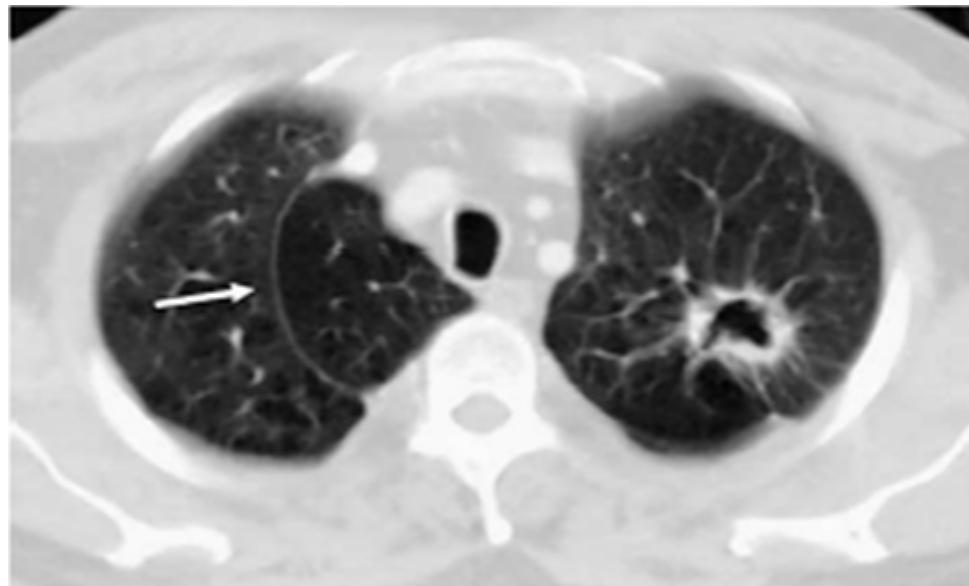
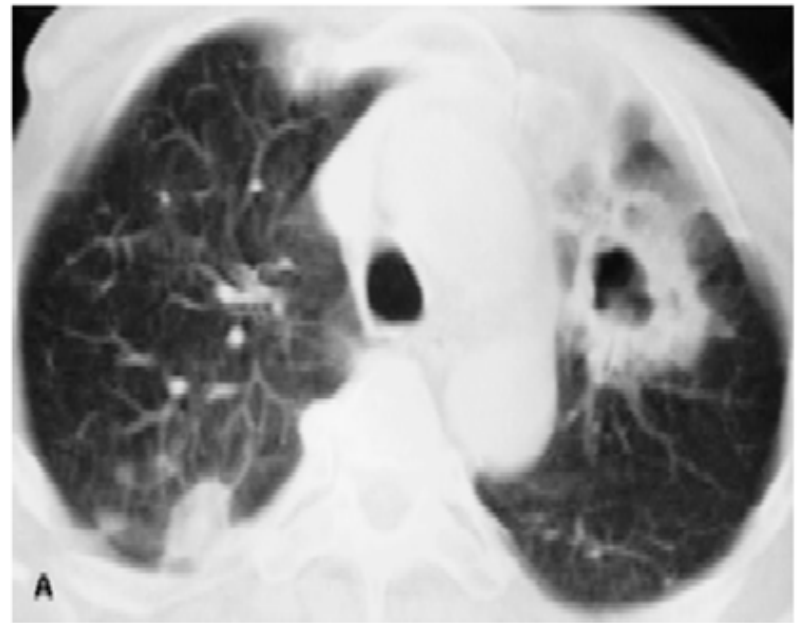
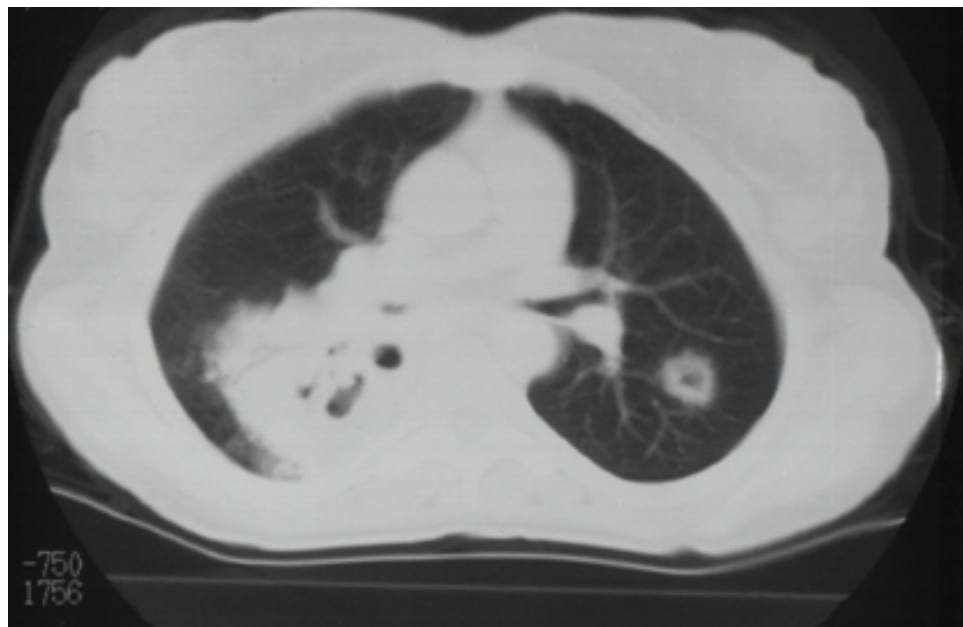
9
0 sel 90
0 *R
S
2 TR 500.0
2 TE 15.0/1
0 TA 05:39
7 AC 3

SP 5.7
SL 4.0
FoV 175*200
224 *256os
Tra>Cor 2
>Sag 2

W 1634
C 689

IV GADODIAMID





MİKROSKOPİK POLİANJİTİS (MPA)

- Akciğerde kapillarit yapar ve diffüz alveoler hemorajiye yol açar.
- Böbrek tutulumu: glomerülonefrite yol açar.
- MPO-ANCA saptanır.

MİKROSKOPİK POLİANJİTİS

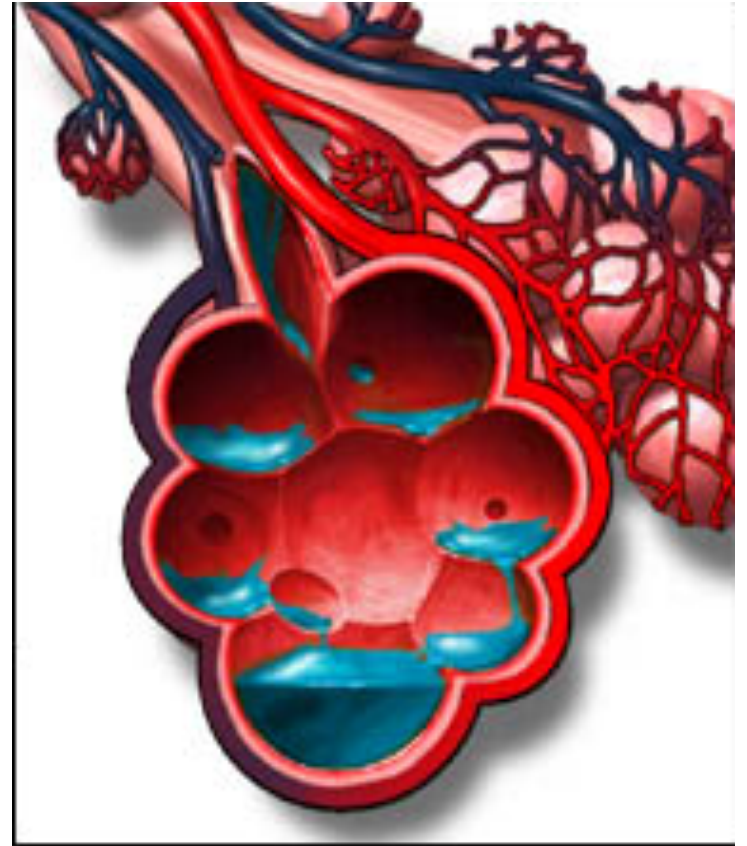
The Proceeding of the American Thoracic Society. 2006;3:48-57

KLİNİK ÖZELLİKLER	%
Hızlı progresif glomerulonefrit	100
Pulmoner (hemoraji, hemoptizi)	10-30
Konstitüsyonel semp.(ateş, titreme, kilo kaybı, artralji / myalji)	70-80
Kutanöz (purpura, ürtiker, subkutanöz, nodüller, ekzantem)	50-65
Sinir sistemi (mononöritis mulipleks)	15-50
GI (ağrı, GI kanama, enfarkt, perforasyon)	30-45
Oküler (konjuktivit, üveit)	0-30
Kardiak	10-20
Üst havayolları	0-15 23

MİKROSKOPİK POLİANJİTİS

- TEDAVİ; polianjitisli granulomatosis ile aynı

DİFFÜZ ALVEOLER HEMORAJİ



ACİLLERİMİZDEN



HAYATİ TEHLİKE

**AKUT SOLUNUM
YETMEZLİĞİ
%50' İ YOĞUN BAKIM**

**ERKEN VE
DOĞRU TANI
AGRESSİF
TEDAVİ**

**MORTALİTE
; %20-30
bazen
%50-60**

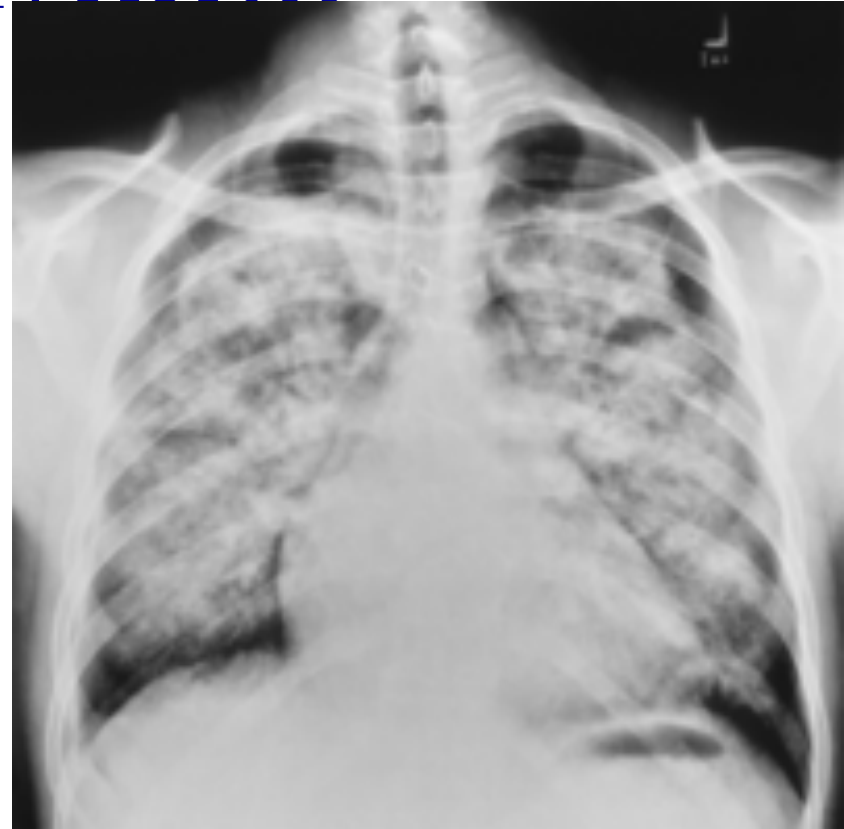
- 1- Heard C, et AL.. Respiration 2010; 80: 313–320.
- 2- Jin Y, et al.. J Clin Rheumatol 2009; 15: 341–344.
- 4- Kabe C, et al. J Crit Care 2010; 25: 230–235.
5. Kwok SK, et al.. Lupus 2011; 20:102–107.
- 7- Jin SM, et al. Respirology 2009; 14: 290–294.

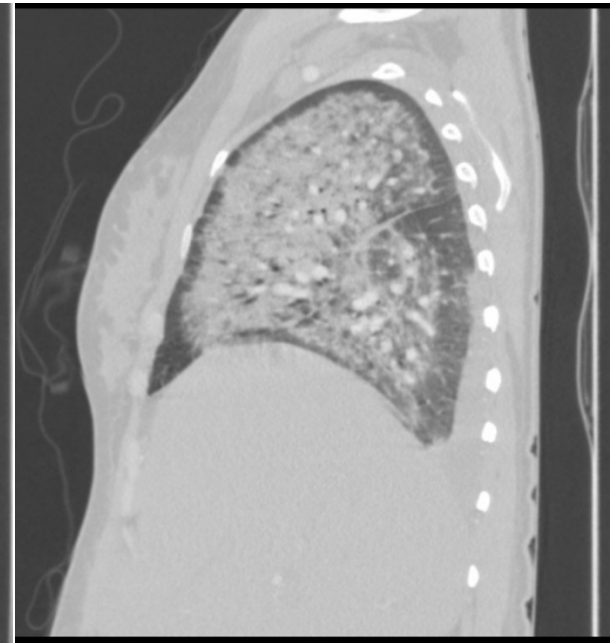
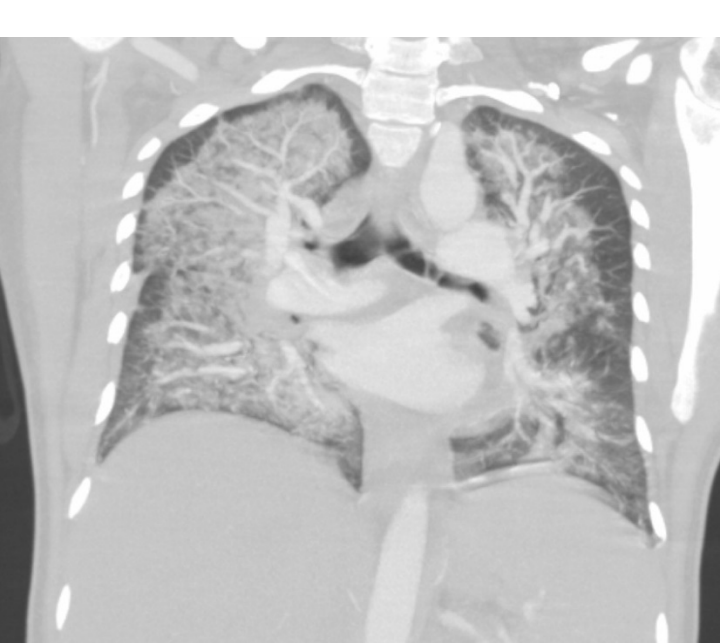
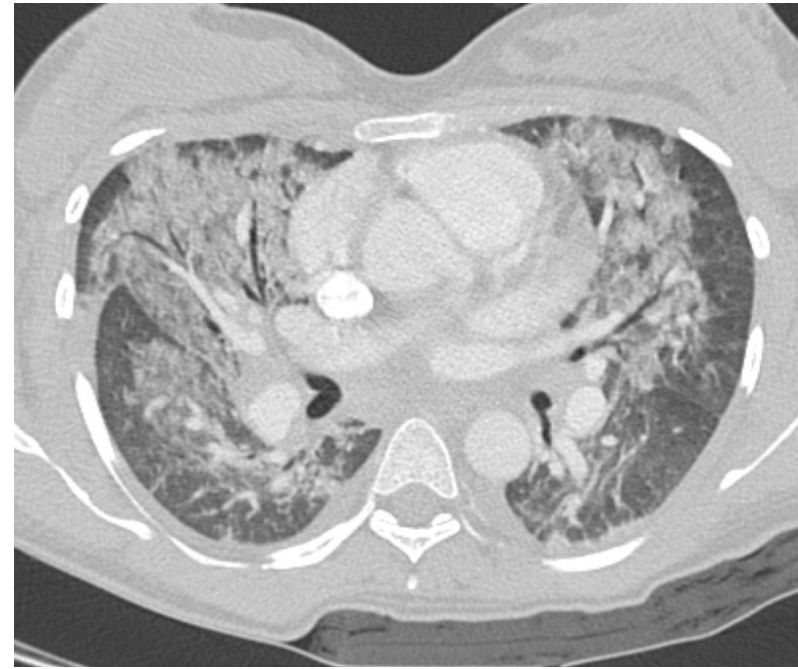
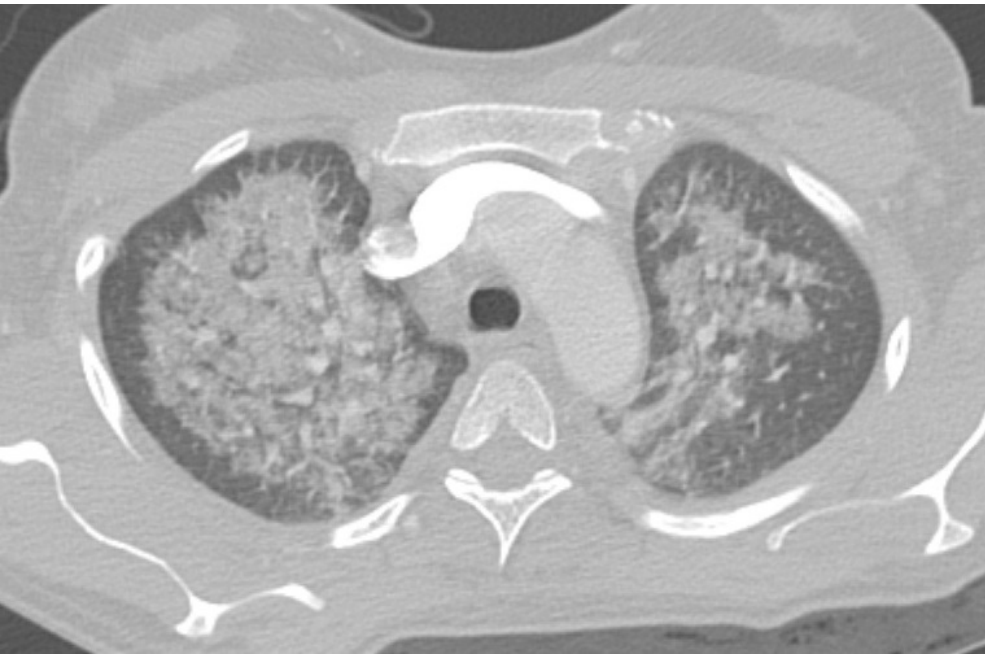
KLİNİK TABLO

KLASİK TRİAD;

1. Akciğer grafisinde diffüz alveoler opasiteler
2. Hemoptizi
3. Anemi

**En az iki bulgu varsa;
DAH şüphesi !**





DAH: EN SIK NEDENLER

NONİMMÜN

İMMÜN

- SOL KALP HASTALIKLARI

- Sol ventrikül yetm
- Mitral stenoz

- İNFEKSİYONLAR

- İLAÇLAR

- KOAGÜLASYON
BOZUKLUKLARI

- KÜÇÜK DAMAR VASKÜLİTLERİ

- Mikroskopik Polianjitis (MPA)
- Polianjitisli granulomatoz (WG)
(GPA)

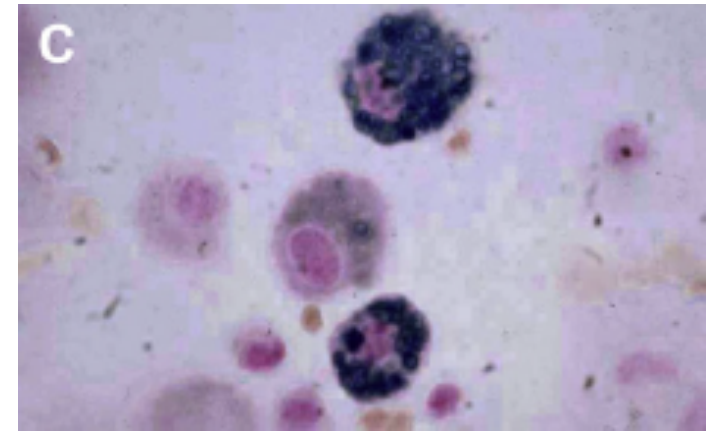
- SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUS

- GOODPASTURE SENDROMU



BAL-DAH TANISI

- Ardışık BAL sıvıları giderek daha kanlı
- Hemosiderin yüklü makrofajlar; total makrofaj sayısının $> \%20 \pm$ eritrositler
- HYM:kanamadan 36-72 sa içinde
 - 4-8 hafta kalır



4-Rabe C, et al. J Crit Care 2010; 25: 230–235.

7-Jin SM, et al. Respirology 2009; 14: 290–294.

8-De Lassence A, et al. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 157–163

9-Kahn FW, et al. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 155–160.

OLGU-2

- 49 yaşında kadın hasta
- Ev hanımı
- **ŞİKAYETLER:**
2 aydan beri nefes darlığı, öksürük,
iştahsızlık, halsizlik, 3-4 gün hemoptizi
Özgeçmiş, soygeçmişi: özellik yok,

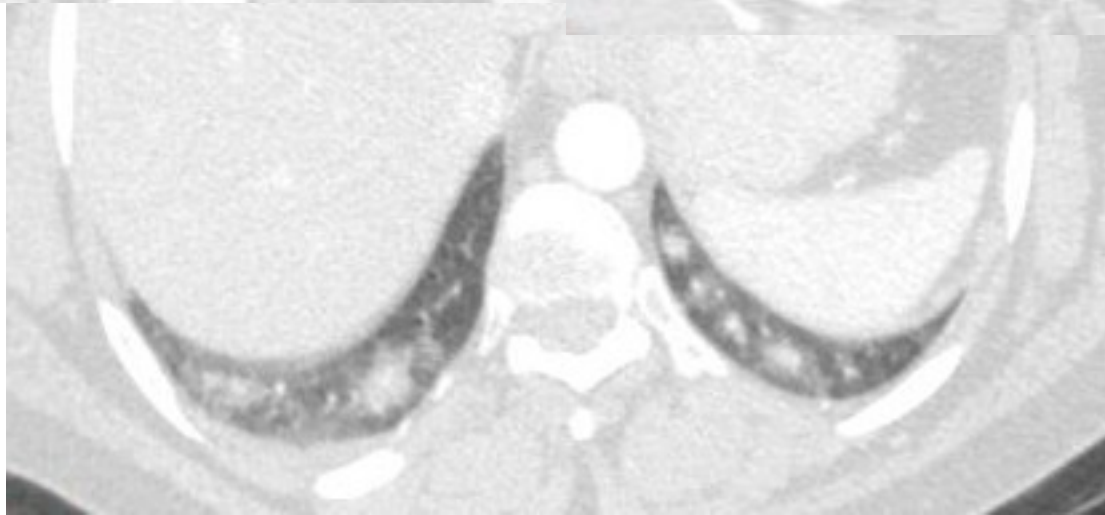
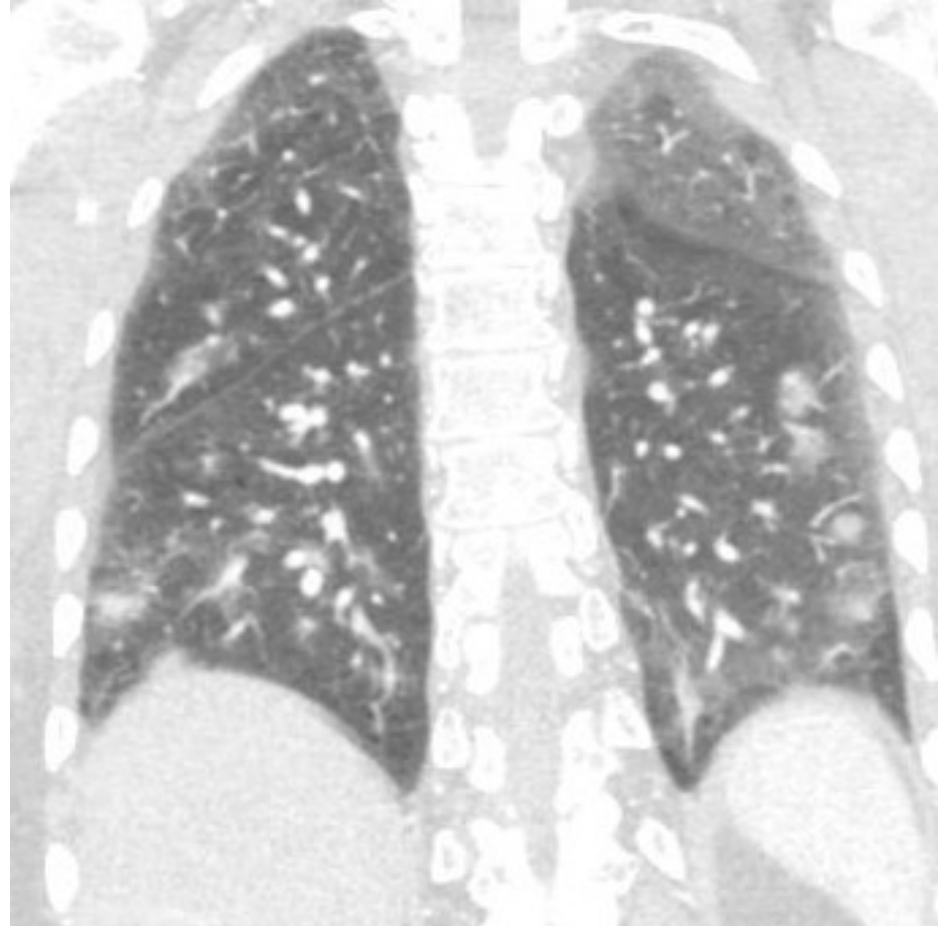
OLGU-2

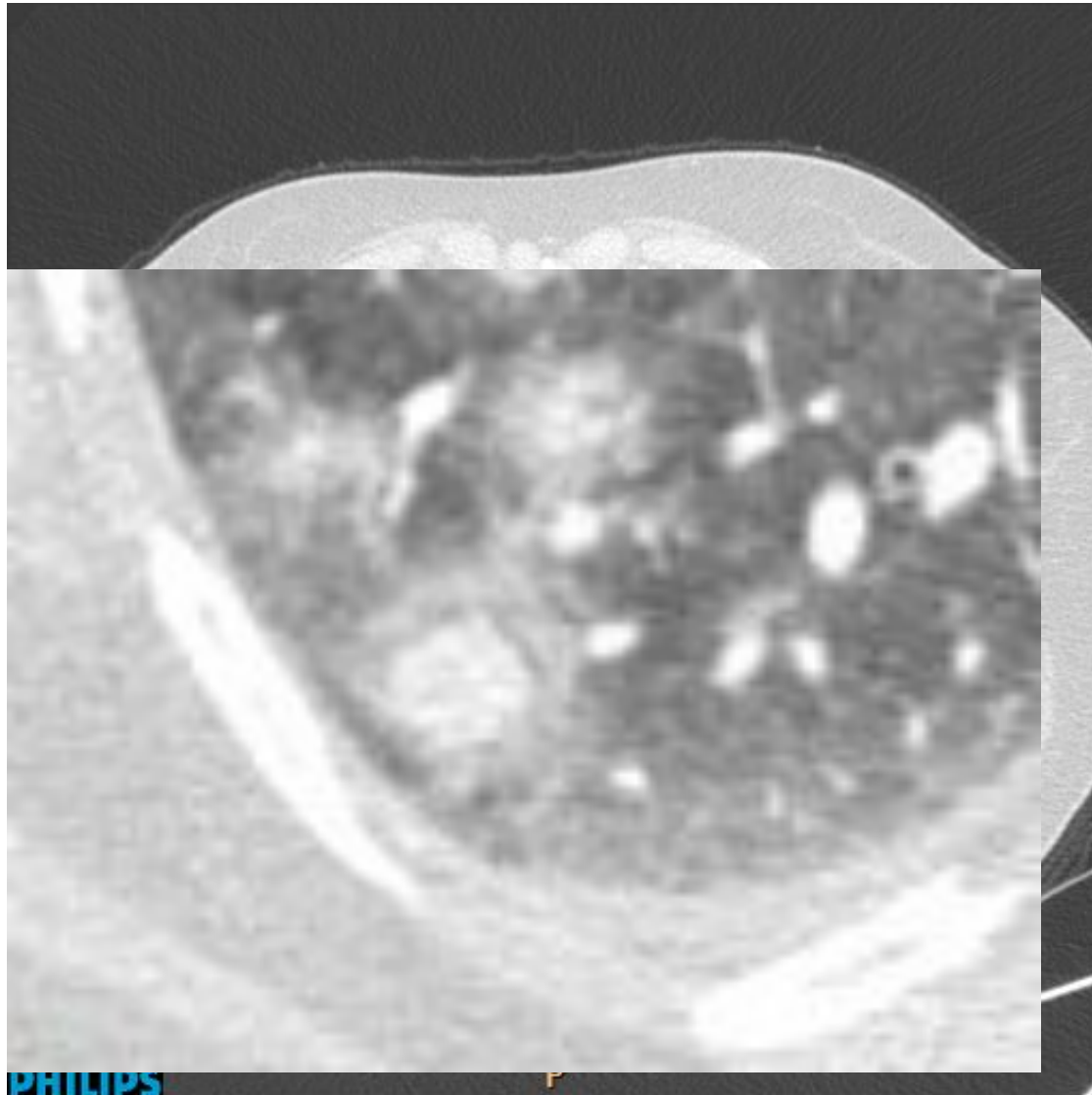
- **TAM KAN:**
WBC: **Hb:11.7 g/dl Htc: %33.9**
- **BiYOKİMYA:** normal (üre kreatin)
- **TAM İDRAR:**
eritrosit:150, lökosit:100, protein:75mg/dl
- **İDRAR SEDİMENTİ:** **silendir görülmedi.**
- **ARTER KAN GAZLARI:** normal
- **D-ECHO:** Normal

DA Alveolar profizi



- Bilateral alt zonlarda dansite artışı



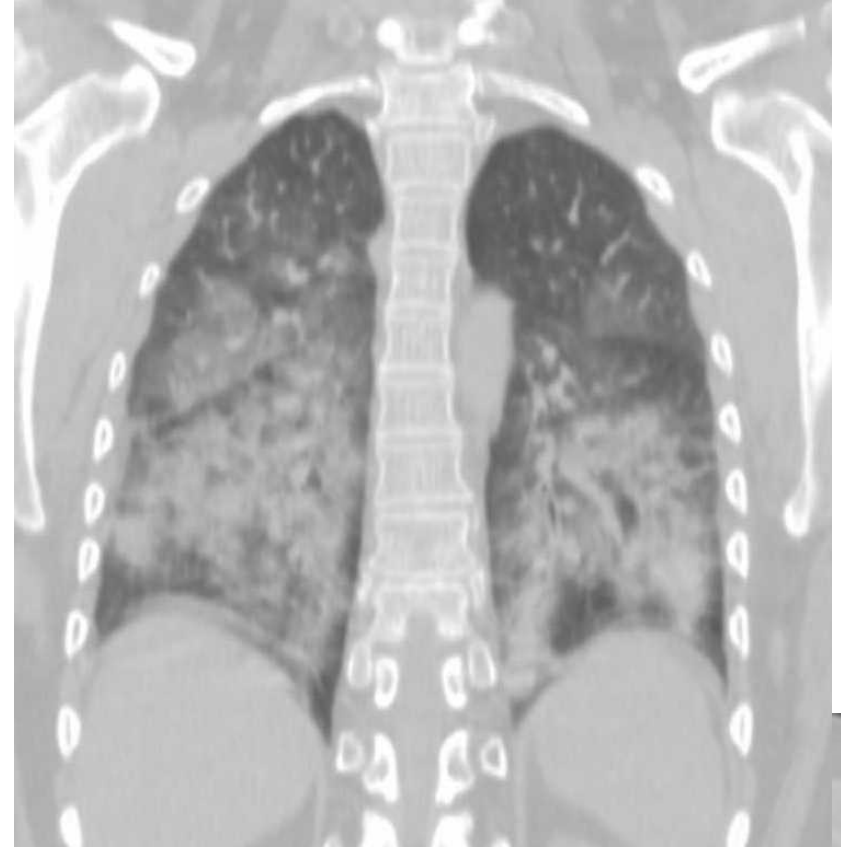


OLGU-2

- Bu arada hastanın genel durumunda kötüleşme, nefes darlığında ve solunum sayısında artış
- Kan gazında P02 nin (**PO2:94-80-66-50 mmHg**) düştüğü görüldü
- Nazal oksijen, sonra NIMV
- **Hb ve Htc' de düşüş gözlemlendi**
 - Hb:11.7-10.1 - **8.99** g/dl
 - Htc: %33.9 - 28.1 - **26.3**)



- Kontrol PA AC grafilelerinde alt-orta zonlarda infiltratif görünümlerde artış izlendi.



OLGU-2-Bronkoskopi

- Endobronşial lezyon görülmedi. Yoğun kanama, sağ akciğer posterobazal segmente BAL
- **BAL: ardışık lavaj sıvısında kan miktarında artış**
- **BAL SİTOLOJİSİ: Bol eritrosit ve hemosiderin yüklü makrofajlar**

Pulmoner-Renal Sendrom

- Puls steroid (1000 mg/gün metil prednizolon)
- Venturi maskesi ile oksijen
- 1 ünite eritrosit suspansiyonu
- **c-ANCA (PR3-ANCA: 48 U/ml) pozitif**
- **WEGENER GRANULOMATOZU**
- Siklofosfamid (iv puls 15mg/kg, 2-3 haftada bir) eklendi

ASTİM

**CSS
CHURG-STRAUSS
SENDROMU**

**ALLERJİK RİNİT
SİNÜSLERDE VE
BURUNDA
POLİPOZİS**

EOZİNOFİLİ

**VASKÜLİT
MPO-ANCA %40**

Sable´-Fourtassou R, et al. Ann Intern Med 2005; 143: 632–638.
Sinico RA, et al.. Arthritis Rheum 2005; 52: 2926–2935.

- **PERİFERİK EOZİNOFİLİ;**
 - **>1,500 hücre/mm³ veya >%10**
 - Ortalama **4,400-8,190** hücre /mm³
- **ASTİM;**
 - Zor astım
 - Vaskülit; Ortalama interval 8.9 ± 10.9 yıl
 - Sıklıkla nonallerjik
 -

CSS

- Ayırıcı Tanı: diğer **eoziñofilik akciğer hastalıkları**
- **Zor astım** olgusunda belirgin ;
 - **kardiak,**
 - **gastrointestinal**
 - **nörolojik hastalık geliştiğinde akla gelir.**

HASTALIĞIN FAZLARI

PRODROMAL FAZ

2. ve 3. dekalarda
Atopik hastalık, alerjik rinit ve ASTİM

EOZİNOFİLİK FAZ

Periferik eozinofili,
Multipl organda eozinofilik infiltrasyon özellikle akciğer, GIS)
Vaskülit öncesi, hastaların %40' ında pulmoner opasiteler,

VASKÜLİTİK FAZ

3. ve 4. dekadlarda,
Vaskülitik bulgular; deri lezyonları, mononöritis multipleks
ateş, kilo kaybı, kırıklık ve halsizlik

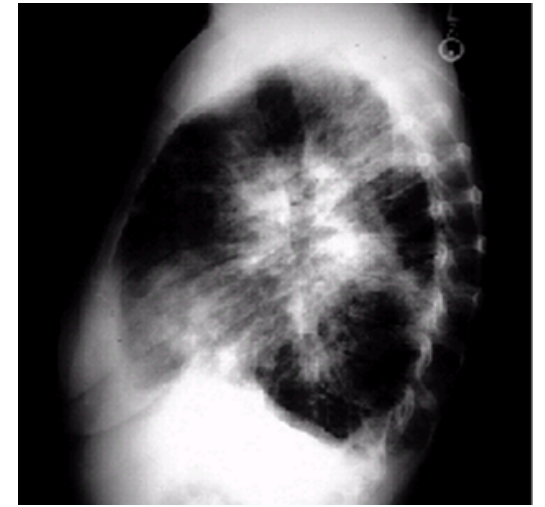
CHURG-STRAUSS SENDROMU

The Proceeding of the American Thoracic Society. 2006;3:48-57

KLİNİK BULGULAR	%
Astma	98-100
Konstitüsyonel (ateş, titreme, kilo kaybı, artralgi/ myalji)	70-80
Sinir sistemi (mononeuritis multiplex, serebral hemoraji)	50-80
Deri (purpura, ürtiker, subkutanöz nodüller, ekzantem)	50-80
Sinüzit	20-70
Kardiak (perikardit, kalp yetmezliği, koroner vaskülit)	35-50
GI (diare, GI kanama, kolit, ağrı)	30-60
Renal (proteinüri, hematüri) (WG ayırımında!)	10-50 45

AKCİĞER BULGULARI

- Tipik bulgu; yama şeklinde geçici alveoler infiltratlar



TANI

ASTIM + EOZİNOFİLİ

**ATEŞ
KİLO
KAYBI**

+

**MONONÖRİTİS
MULTİPLEKS
PURPURA**

BiOpsİ

ANCA

CSS



TEDAVİ: Hastalığın Ağırlığına Göre

Beş Faktör Skorlaması (FFS)

1. Proteinüri $>1\text{ g /gün, 24 saat}$
2. Böbrek yetmezliği; Serum kreatin düzeyi $>140\text{ }\mu\text{mol/L}$, $>1.58\text{ mg/dl}$
3. Myokardial tutulum (kalp tutulumu)
4. Ağır gastrointestinal tutulum (kanama, perforasyon, enfarkt, pankreatit)
5. Santral sinir sistemi tutulumu

- Her madde 1 puan, FFS skor 0, 1, 2
- FFS 0: hiç biri yok
- FFS 1: sadece 1 faktör var
- FFS 2: 2 veya daha fazla faktör var

TEDAVİ

I. FFS <1 ; İyi Prognozlu Olgularda Tedavi
Sadece kortikosteroid

II. FFS ≥ 1 ; Kötü Prognozlu Olgularda Tedavi
Kortikosteroid + Siklofosfamid

III. Alternatif Tedaviler

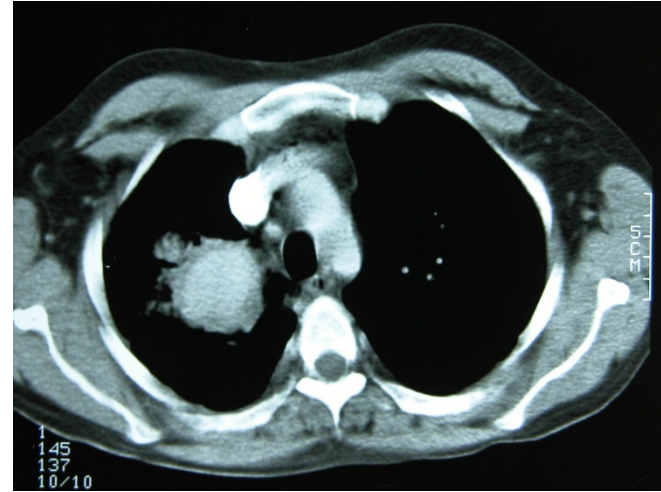
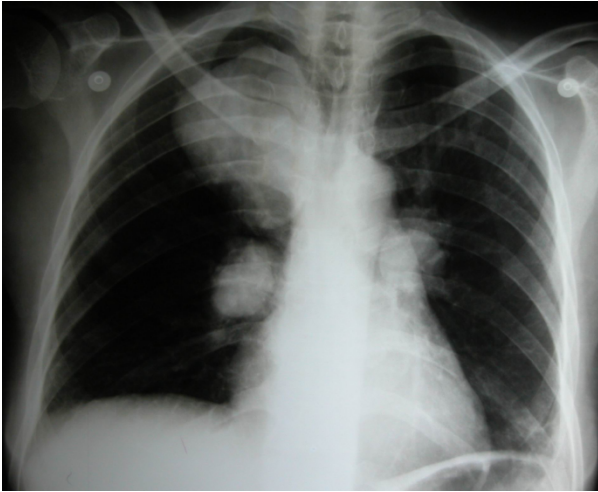
- Rituximab
- İnterferon- α ; (T-helper (Th) tip 2
- Mepolizumab bir anti-interlökin-5 antikoru
- IV IG
- Plazmaferez

Behçet hastalığı

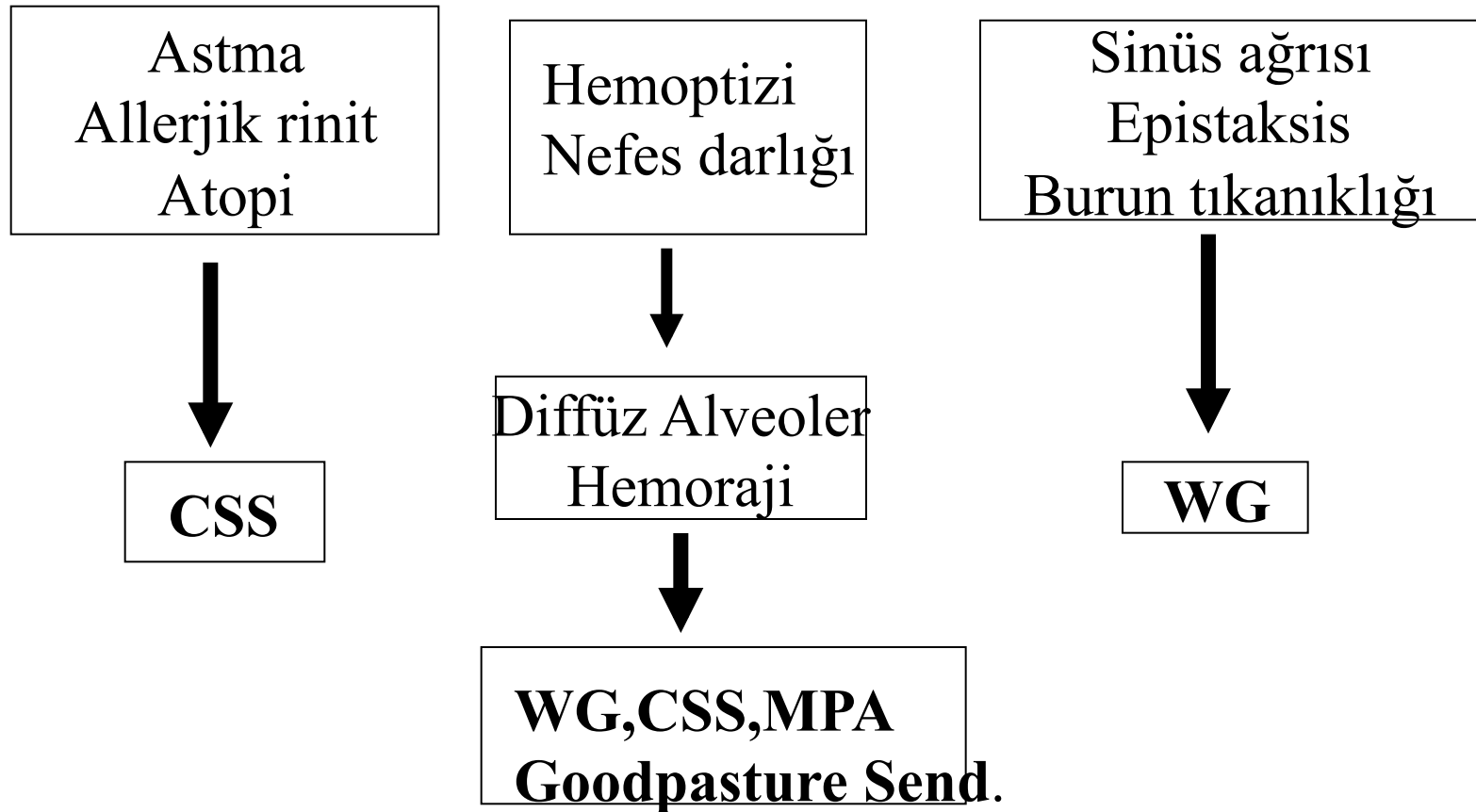
- Pulmoner tutulum %5,
- Mortalite %50
- Pulmoner arter anevrizması
- Vena cava süperior da tromboz,
- Fatal hemoptizi atakları



Pulmoner Arter Anevrizması



İpuçları-Klinik



BRONKOSKOPİ

- **BAL**; eritrosit; (diffüz alveoler hemoraji)
- **BAL**; eozinofili (CSS)
- Endobronşial lezyonda biopsi (WG)
- Transbronşial biopsi; TANI NADİR

Schnabel A et al.*Eur Respir J* 1997;10:2738–2743

İpuçları-Laboratuvar

- **Eozinofili:** CSS (bazen WG)
- **Açıklanamıyan Anemi:** Alveoler hemoraji, (MPA, WG, SLE, Good pasture sendromu)
- **TİT: Proteinüri ve mikroskopik hematüri, eritrosit silendirler, KAN: üre↑, kreatin ↑:** glomerulonefrit: WG, MPA

