

PULMONER VASKÜLİTLER

MODERATÖR:PROF DR AHMET URSAVAŞ

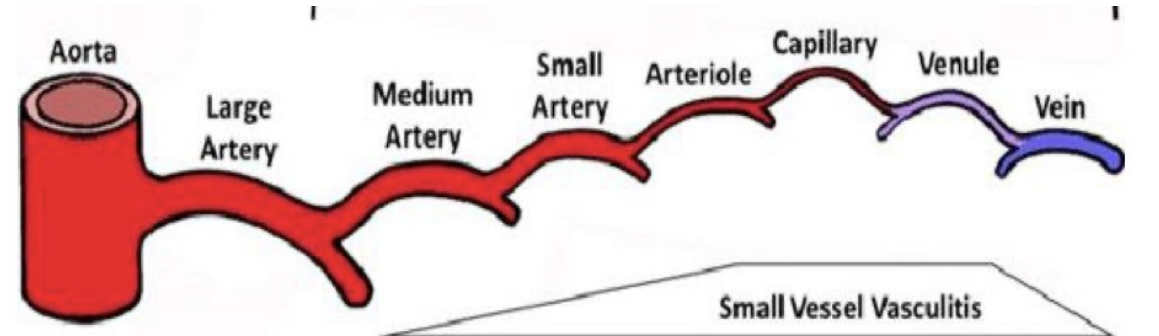
HAZIRLAYAN:DR ARZU ÖZPEHLİVAN ŞEN

Sunum Planı

- Tanım
- Sınıflandırma
- Anca İlişkili Vaskülitler
- Tedavi
- Akciğer nadir tutan vaskülitler
- Kaynakça

Vaskülit nedir?

- Vaskülit kan damarları ve çevresindeki dokuda inflamasyona, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna sekonder damar duvarı hasarına yol açan bir süreçtir.
- Tek organda lokalize olabileceği gibi birden fazla organ tutulumu ile de seyredebilir.
- Farklı sınıflamalar olsa da en sık kullanılan sistemik vaskülit sınıflaması damar boyutuna göre yapılmaktadır.



2012 Uluslararası Chapel Hill Konferansı vaskülit sınıflaması

Büyük damar vaskülit

- Dev hücreli arterit
- Takayasu arteriti

Orta çaplı damar vaskülit

- Poliarteritis nodoza
- Kawasaki hastalığı

Küçük damar vaskülit

- ANCA (anti nötrofilik sitoplazmik antikor) ilişkili vaskülitler
- Granümatöz polianjiitis (Wegener Granümatöz)
- Mikroskopik polianjiitis
- Eozinofilik granümatöz polianjiitis (Churg-Strauss Sendromu)
- İmmün kompleks küçük damar vaskülit
- Anti glomeruler bazal membran hastalığı
- Kriyoglobulinemik vaskülit
- IgA vaskülit (Henoch-Schönlein)
- Hipokomplementik ürtikeryal vaskülit (anti C1q vaskülit)

Variable (değişken) damar vaskülit

- Behçet hastalığı
- Cogan sendromu

Tek organ vaskülit

- Kütanöz lökositoklastik anjiitis
- Kütanöz arterit
- Primer santral sinir sistemi vaskülit
- İzole aortit
- Diğerleri

Sistemik hastalıklarla ilişkili vaskülitler

- Lupus vaskülit
- Romatoid vaskülit
- Sarkoid vaskülit
- Diğerleri

Olası etiyolojilere bağlı vaskülitler

- Hepatit C ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit
- Hepatit B ilişkili vaskülit
- Sifilis ilişkili aortit
- İlaç ilişkili immün kompleks vaskülit
- İlaç ilişkili ANCA ilişkili vaskülit

Vaskülit nedir?

- Pulmoner damarları etkileyen vaskülitler; primer olabileceği gibi sistemik bağ doku hastalıklarına, enfeksiyonlara, malignitelere ya da sistemik vaskülitlere sekonder olarak da gelişebilir.
- Farklı sistemik vaskülitlerde akciğer tutulum sıklığı da değişkendir.
- ANCA (anti nötrofilik sitoplazmik antikor) ilişkili vaskülitlerde akciğer tutulumu kliniğin tipik özelliği iken poliarteritis nodoza, temporal arteritte nadir bir klinik bulgudur.

Akciğeri Sıklıkla Tutan İdiyopatik Vaskülitik Sendromlar

- Granülopatöz polianjitis (Wegener granülopatozisi)
- Eozinofilik granülopatöz anjitis (Churg-Strauss anjitis ve granülopatozisi),
- Mikroskopik polianjitis

Akciğeri Nadir Etkileyen İdiyopatik Vaskülitik Sendromlar

- Behçet sendromu
- Takayasu arteriti
- Dev hücreli arterit
- Nekrotizan sarkoid granülopatozis,
- Poliarteritis nodoza(PAN)
- Anti glomerüler bazal membran hastalığı
- Anti fosfolipid sendromu
- İga vaskülitisi (Henoch-Schönlein)

NE ZAMAN VASKÜLİTTEN ŞÜPHELENMELİYİZ?

- Tromboemboli için kolaylaştırıcı bir risk faktörü olmamasına rağmen çok sayıda pulmoner infarktın varlığı
- Pulmoner arter anevrizması (PAA)
- Diffüz alveolar hemoraji (DAH)
- Pulmoner hipertansiyonu (PHT) olan bir hastada sistemik inflamasyon bulguları ve subklavian, karotid veya diğer arterlerde tıkanıklık bulguları saptanması
- Rutin tedaviye dirençli pulmoner nodül, infiltrasyon gibi bulgulara sistemik inflamasyon bulgularının, risk faktörü olmamasına rağmen diğer organlardaki iskemi bulgularının eşlik etmesi

NE ZAMAN VASKÜLİTTEN ŞÜPHELENMELİYİZ?

- Sistemik vaskülit şüphesi olan hastalarda ayrıntılı bir anemnez alınmalı, organlara yönelik semptomlar, sistemik inflamasyon bulguları not edilmelidir.
- Fizik muayenede
- Deri bulguları(purpura,livedo retikülaris,)
- Damar traselerindeki üfürümler ve
- İki koldan ölçülen nabızlar arasında fark olup olmadığı not edilmeli,

diğer



livedo retikülaris

- Yapılacak tetkikler ; Sedimantasyon, CRP (C reaktif protein) gibi inflamasyon markerleri, tam idrar tetkiki, kreatinin ve otoimmün serolojii içermelidir.

Akciğeri Sıklıkla Tutan İdiyopatik Vaskülitik Sendromlar

- Granülopatöz polianjitis (Wegener granülopatozisi)
- Eozinofilik granülopatöz anjitis (Churg-Strauss angitis ve granülopatozisi),
- Mikroskopik polianjitis

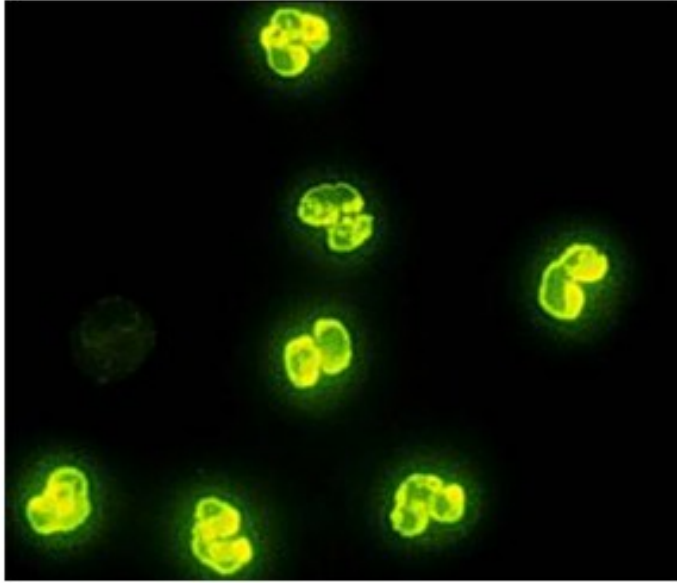
Akciğeri Nadir Etkileyen İdiyopatik Vaskülitik Sendromlar

- Behçet sendromu
- Takayasu arteriti
- Dev hücreli arterit
- Nekrotizan sarkoid granülopatozis,
- Poliarteritis nodoza(PAN)
- Anti glomerüler bazal membran hastalığı
- Anti fosfolipid sendromu
- İga vaskülitisi (Henoch-Schönlein)

ANCA (ANTI NÖTROFİLİK SİTOPLAZMİK ANTİKOR) İLİŞKİLİ VASKÜLİTLER

Anti-Nötrofilik Sitoplazmik Otoantikor(ANCA)

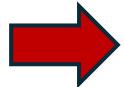
- Nötrofil ve monositlerin sitoplazmik komponentlerine karşı gelişen antikorlardır



P-ANCA Pattern

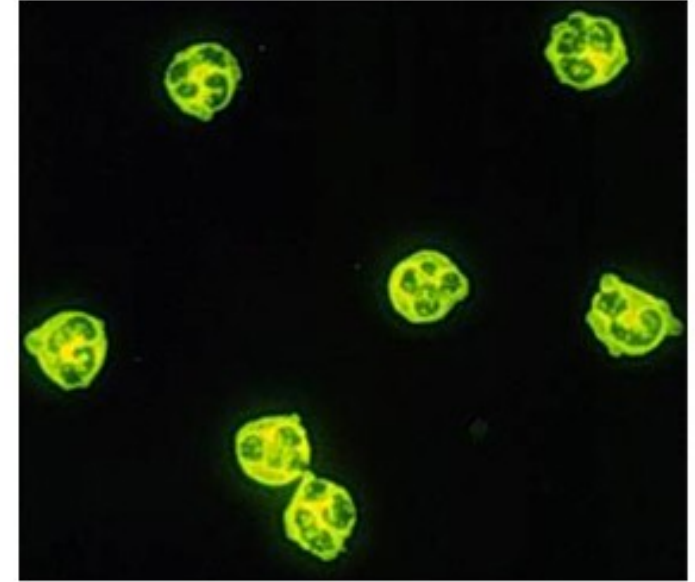
(**perinükleer**) immünfloresan ile nükleusun etrafı boyanır

ELİSA



MPO (miyeloperoksidaz)

Eozinofilik granüloamatöz anjitis
Mikroskopik polianjitis



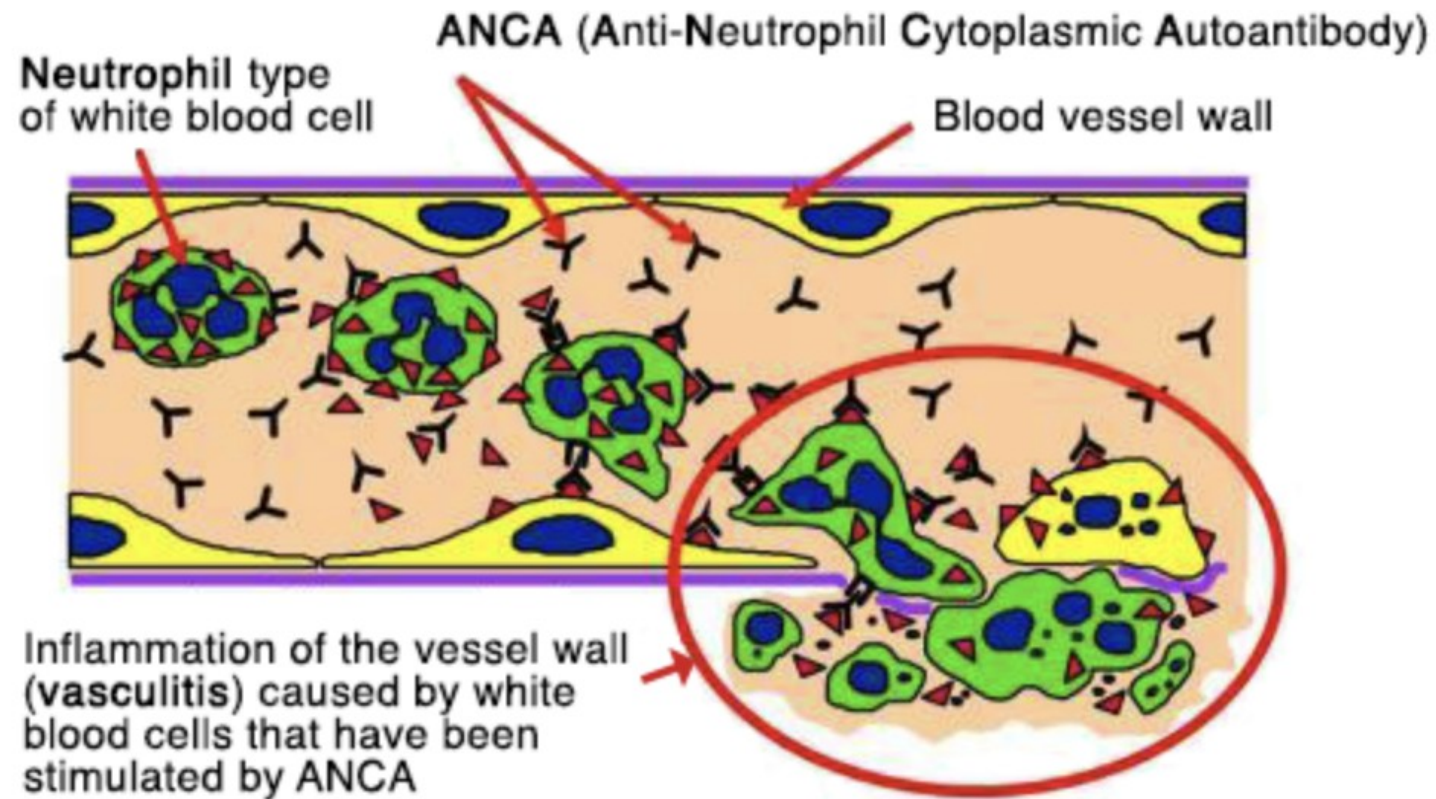
C-ANCA Pattern

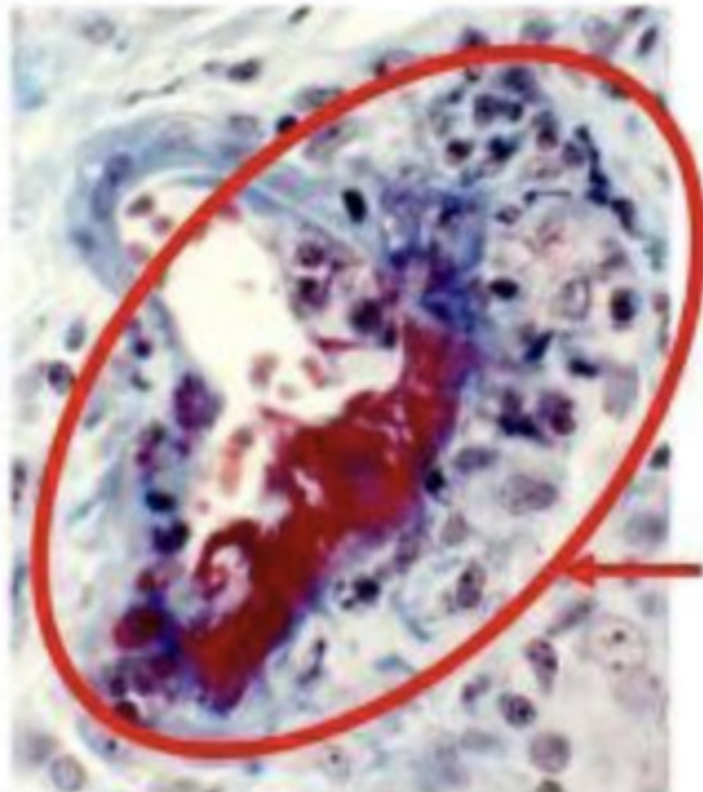
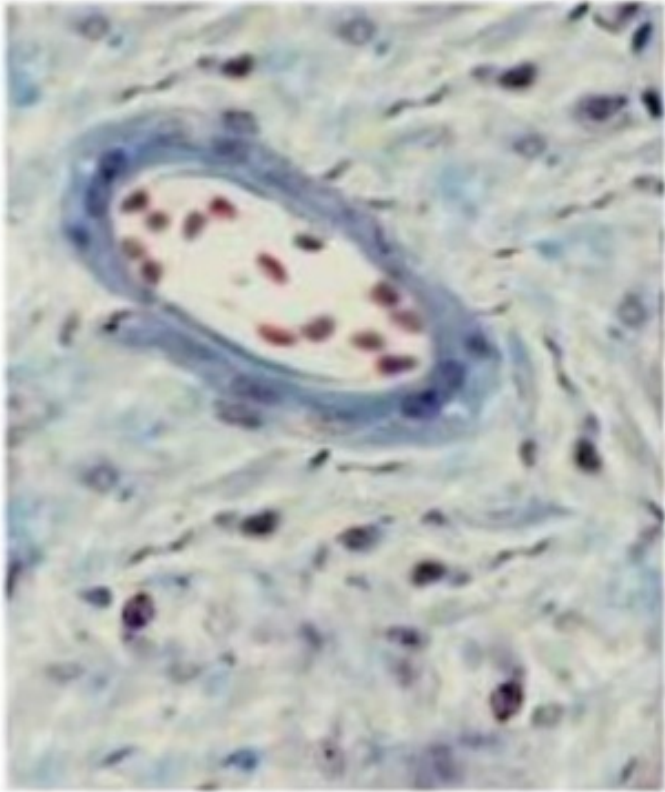
(**sitoplazmik**) immünfloresan ile sitoplazma boyanır

proteinaz 3 (PR3)

Granüloamatöz polianjitis

Anti-Nötrofilik Sitoplasmik Otoantikör(ANCA)





Inflammation of the vessel wall (**vasculitis**) caused by white blood cells that have been stimulated by ANCA

Anti-Nötrofilik Sitoplazmik Otoantikör(ANCA)

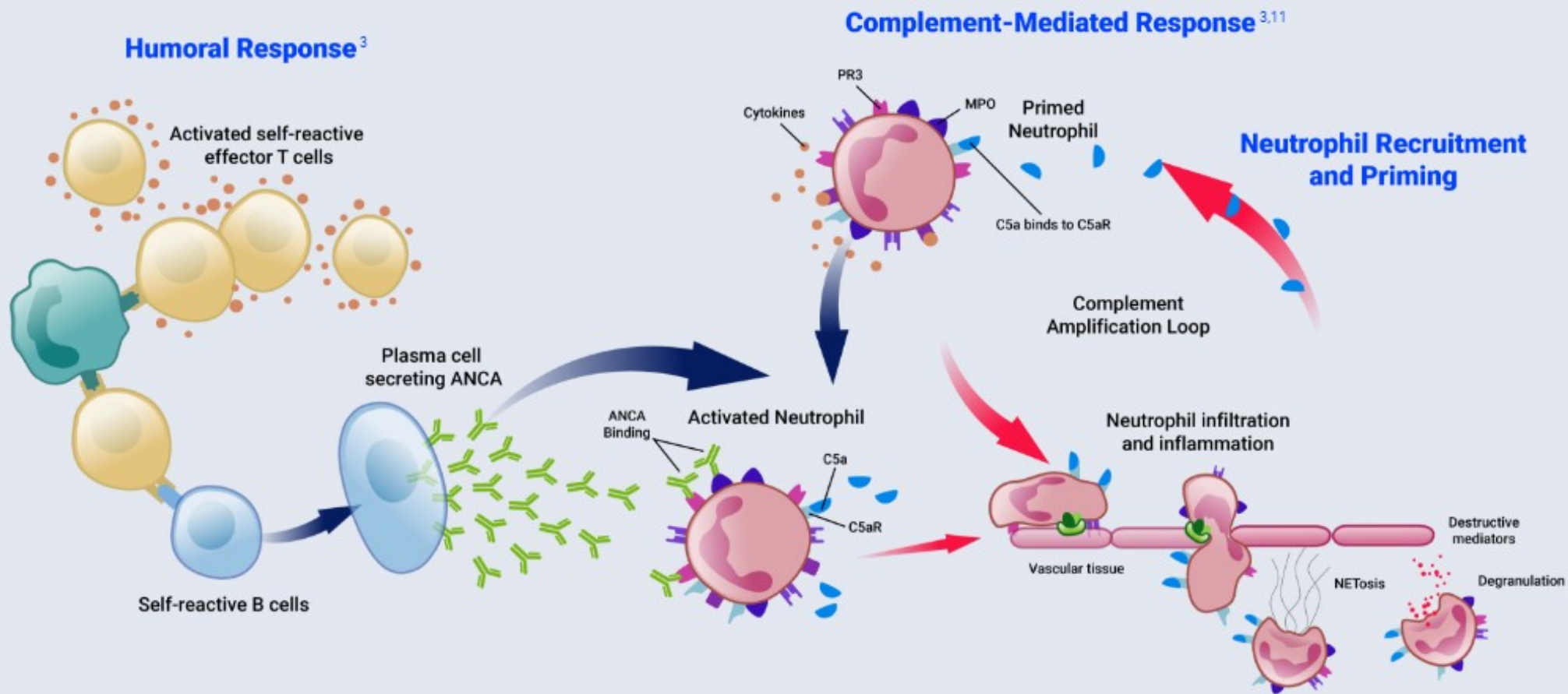


Figure adapted with permission from Shochet L et al. and Jennette JC et al.

ANCA = anti-neutrophil cytoplasmic antibody; C5a = complement component 5a; C5aR = complement 5a receptor; MPO = myeloperoxidase; NET = neutrophil extracellular traps; PR3 = proteinase-3.

[Click here to expand](#) 

Epidemiyoloji

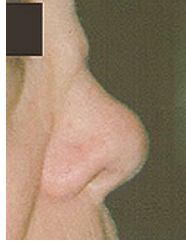
- ANCA ilişkili vaskülitler kadın ve erkeklerde benzer sıklıkta görülür.
- Coğrafi olarak ikisi de daha çok beyaz ırkta görülürken, Granülomatöz polianjitis(GPA) Avrupa'da, Mikroskopik polianjitis(MPA) Asya'da daha sık rastlanmaktadır.
- Farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda GPA prevalansı milyonda 2.3-146 vaka MPA prevalansı milyonda 9-94 vakadır.
- EGPA daha nadir görülür ve prevalansı milyonda 2-22.3 vakadır
- Türkiye'nin kuzeybatısında sınırlı bir bölgede yapılan çalışmada ANCA-ilişkili vaskülit prevalansı milyonda 69.3 vaka ve yıllık insidansı da milyonda 8.1 vaka olarak saptanmıştır

Granülomatöz polianjitis (Wegener granülomatozisi)

- Akciğeri tutan en yaygın vaskülit türüdür.
- Genellikle solunum yollarını tutan nekrotizan granülomatöz inflamasyon ve ağırlıklı olarak küçük ila orta büyüklükteki damarları etkileyen **nekrotizan vaskülit** olarak tanımlamıştır.
- Granülomatöz polianjitis tanılı hastaların %90'ından fazlasının ilk başvuru nedeni üst veya alt hava yolundan kaynaklanan semptomlardır.
- Burun ve sinüs yakınmaları, mukozal ülserasyon ve kalınlaşma nedeniyle tıkanıklık ve burun kanaması ile karakterizedir.
- Hastalar ayrıca kronik sinüzit ve tekrarlayan veya kronik seröz otit yakınmalarına sahip olabilir.

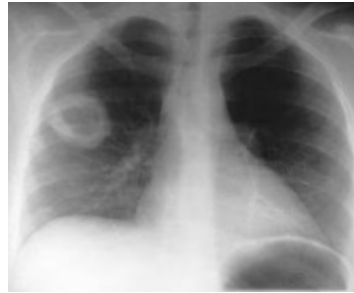
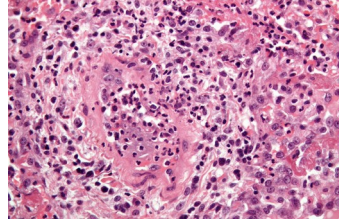
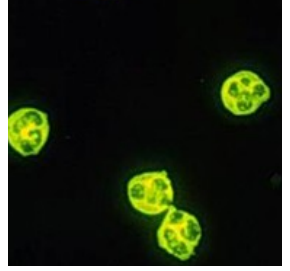
Granülomatöz polianjitis (Wegener granülomatozisi)

- Orta yaş (50) erişkinlerde sık görülür.
- Vaskülit en çok üst ve alt solunum yollarını ve böbreği tutar.
- Başlangıçta üst solunum yolları ve akciğer lezyonları ağırlıklıdır.
- Zaman içinde böbrek tutulumu %75'e yaklaşan bir oranda gelişir. Böbrek lezyonları hastanın prognozunu kötüleştirir.



Granülomatöz Polianjitis*

2022 Klasifikasyon Kriterleri	Klinik kriterler	Puan	Laboratuvar ve biyopsi Laboratuvar ve biyopsi	Puan
5 ve üzeri puanlar anlamlıdır	<u>Nazal tutulum</u> (kanlı burun akıntısı, septal defect/ perforasyon, ülser, konjesyon)	+3	cANCA ve anti pr3 pozitifliği	+5
	<u>Kıkırdak tutulumu</u> (Kulak, burun kıkırdağının inflamasyonu, kaba ses stridor, endobronsiyal tutulum, eğer burun deformitesi)	+2	Görüntüleme pulmoner nodul, kitle ya da kavite varlığı	+2
	<u>Sensorinöral ya da iletim tipi işitme kaybı</u>	+1	Granülom, ektravasküler granülomatöz inflamasyon ya da biyopside "dev hücre" varlığı	+2
			Nazal, paranasal sinüslerde efüzyon, inflamasyon, konsolidasyon veya görüntüleme mastoidit varlığı	+1
			Biyopside pauci immüne glomerulonefrit varlığı	+1
			P ANCA ya da anti MPO pozitifliği	-1
			Kanda eozinofil sayısının > 1x10 ⁹ olması	-4

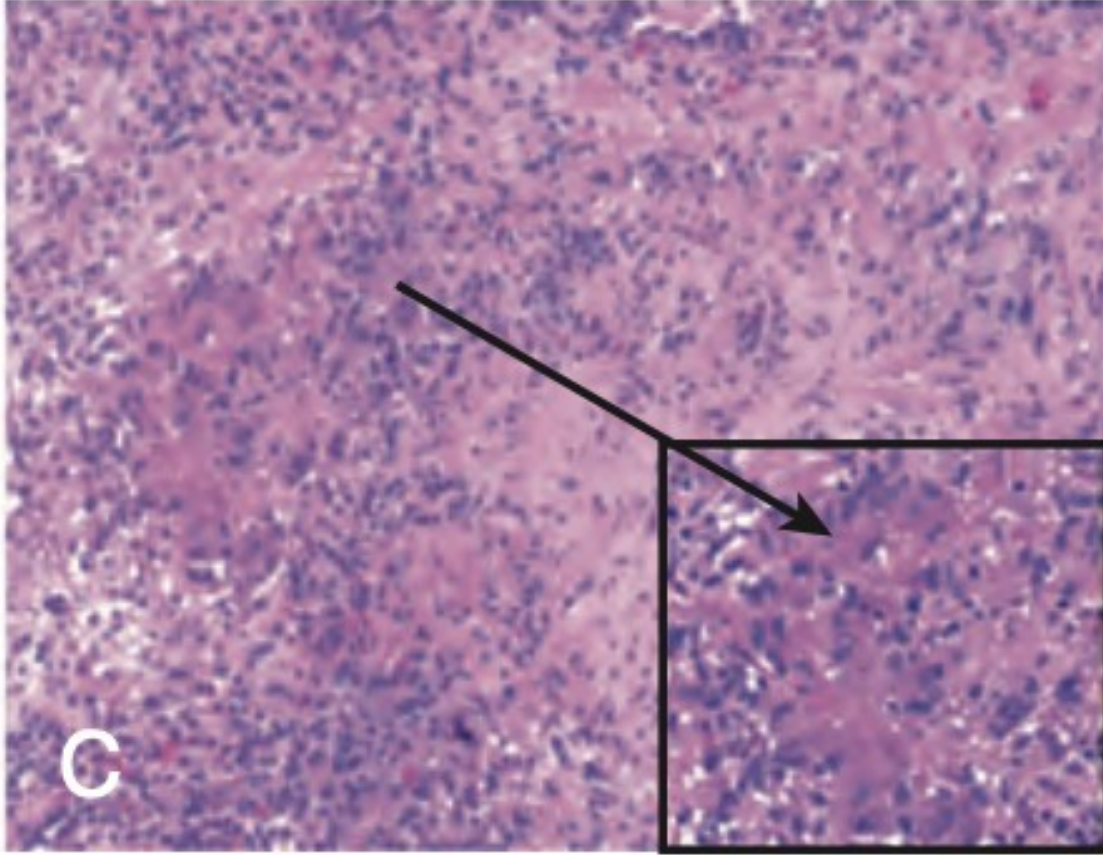




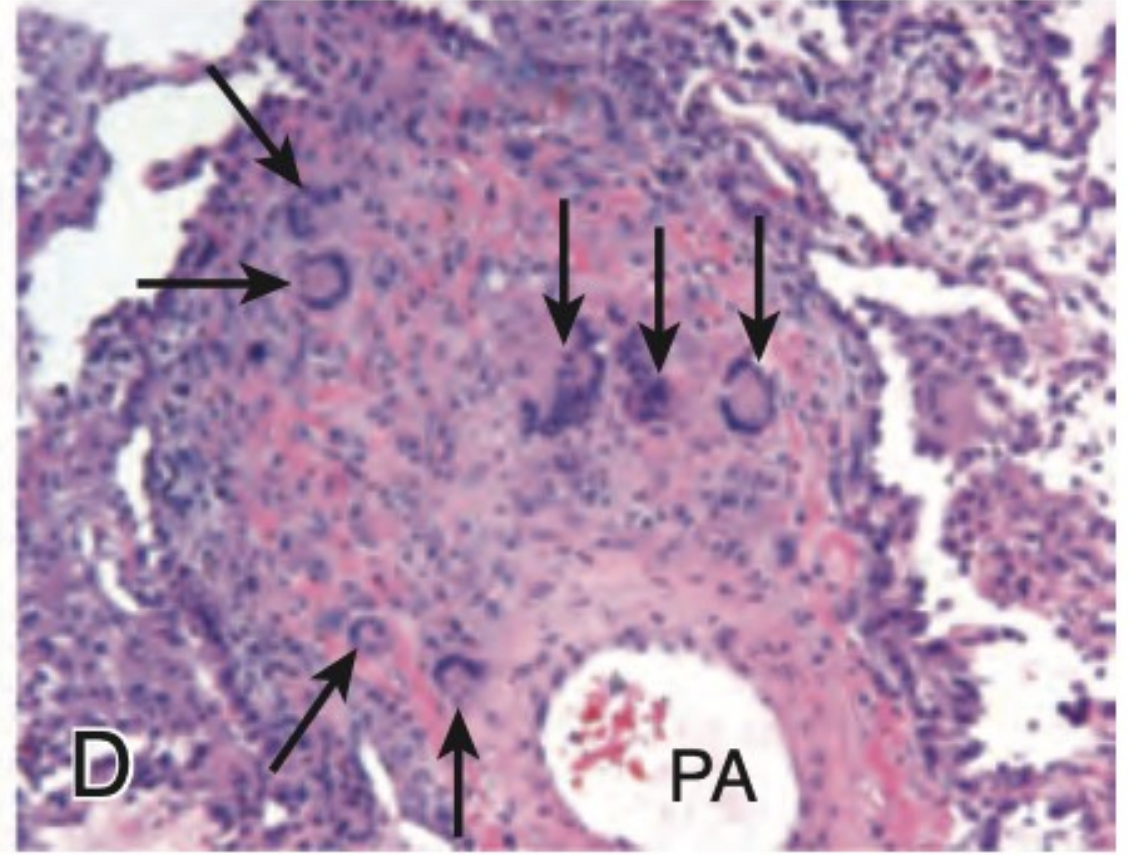
Granülomatöz polianjitis (Wegener granülomatozisi)

- Nazal septumun perforasyonu ve/veya **semer burun deformitesi** nazal kıkırdağın iskemisinden kaynaklanabilir
- Oral belirtiler arasında **dişeti hiperplazisi** ve oropharingeal ülserasyonlar bulunur.
- **Sublottik stenoz** hastaların yaklaşık %20'sinde görülür ve hava yolunda hayatı tehdit edici tehlikeye neden olabilir.

Granüloamatöz polianjitis (Wegener granüloatozisi)



Kronik enflamasyon ve belirsiz granüloamların eşlik ettiği bazofilik nekroz



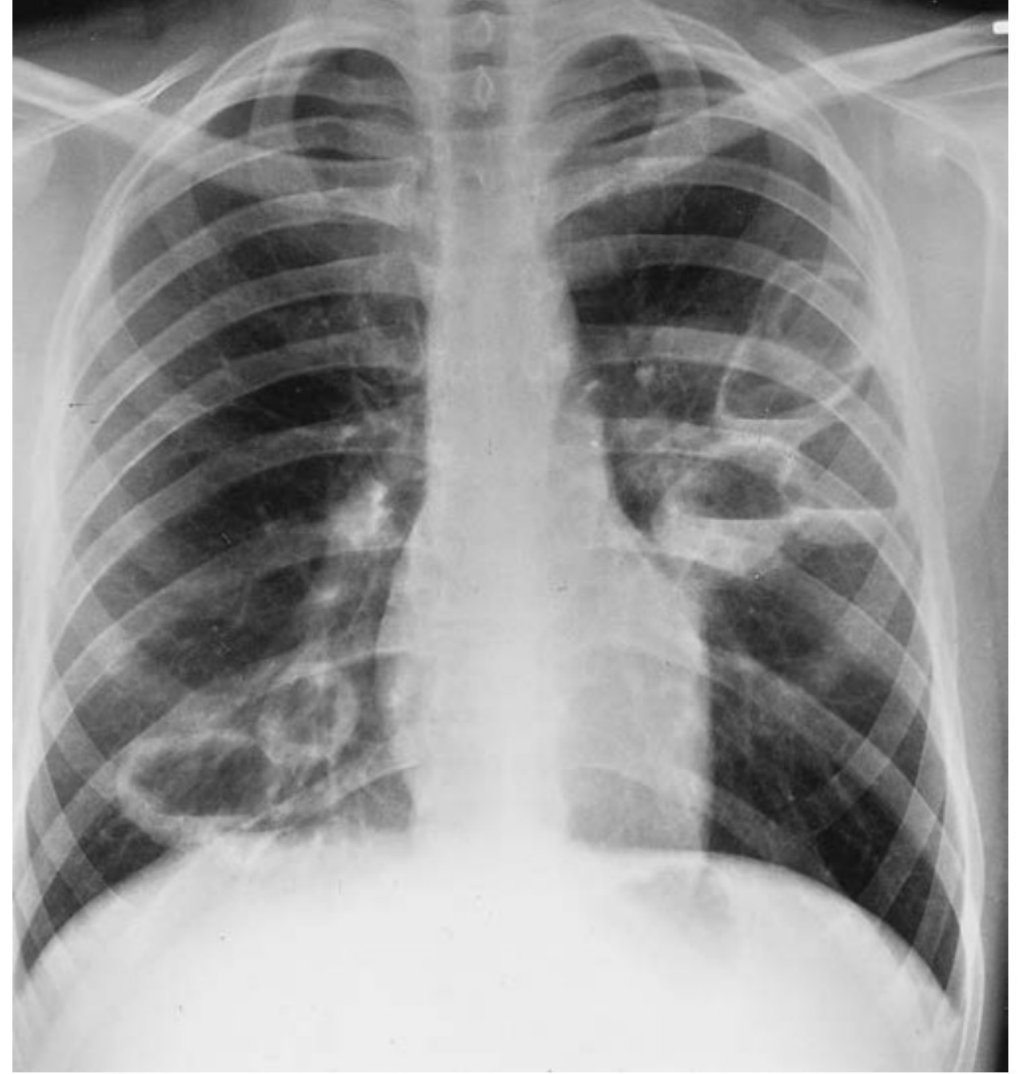
Bir pulmoner arterin adventisyasında dev hücreler içeren granüloamatöz enflamasyon

Granülomatöz polianjitis (Wegener granülomatozisi)

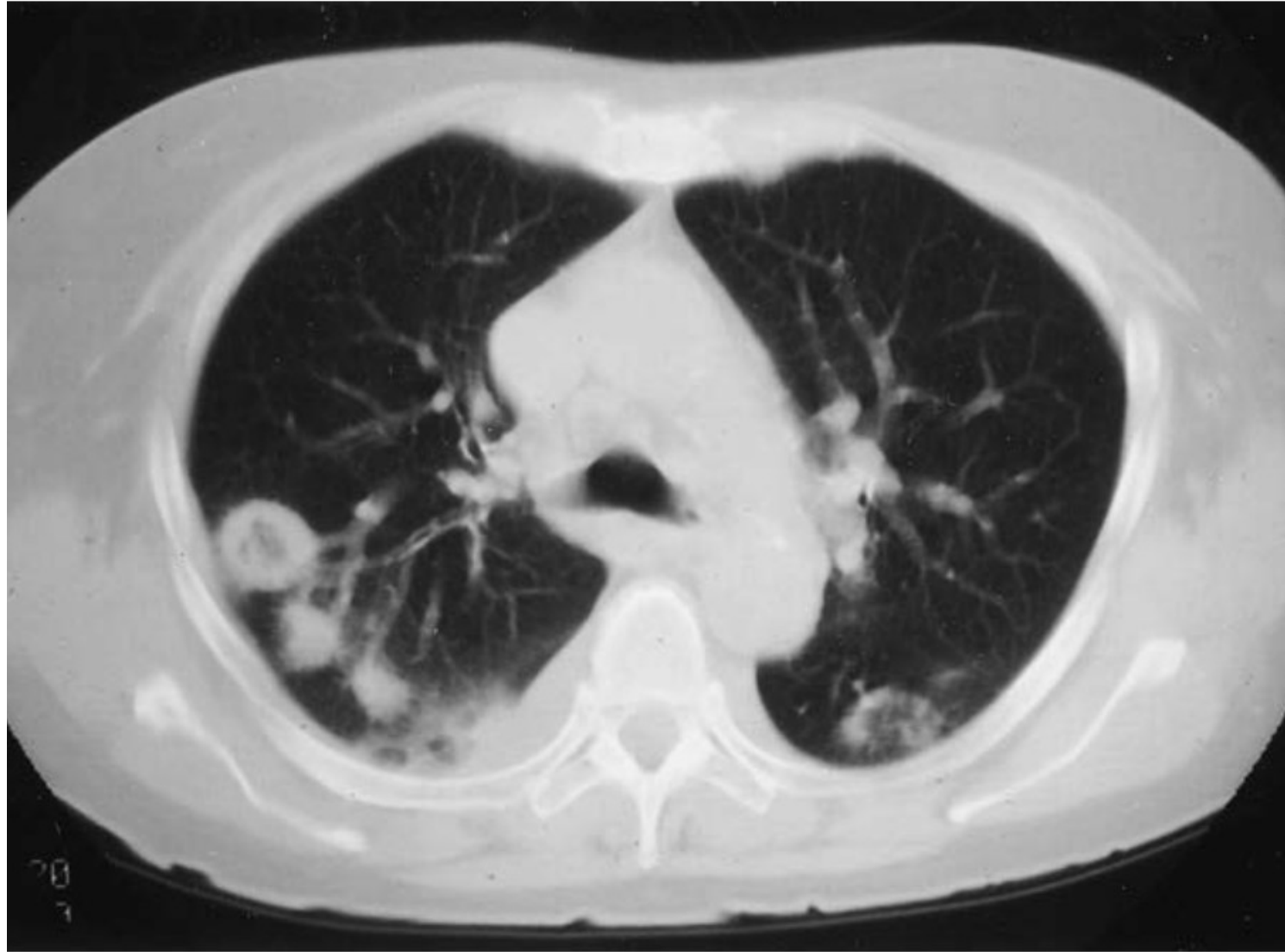
- Pulmoner tutulumun en yaygın şekli nekrotizan granülomatöz enflamasyondan kaynaklanır ve radyografik olarak kavitasyon yapabilen nodüller veya kitle lezyonları şeklinde görülür.
- Multifokal pulmoner opasiteler, diffüz retikülonodüler infiltrasyon, plevral kalınlaşma ve efüzyon, nadiren soliter nodül şeklindedir.



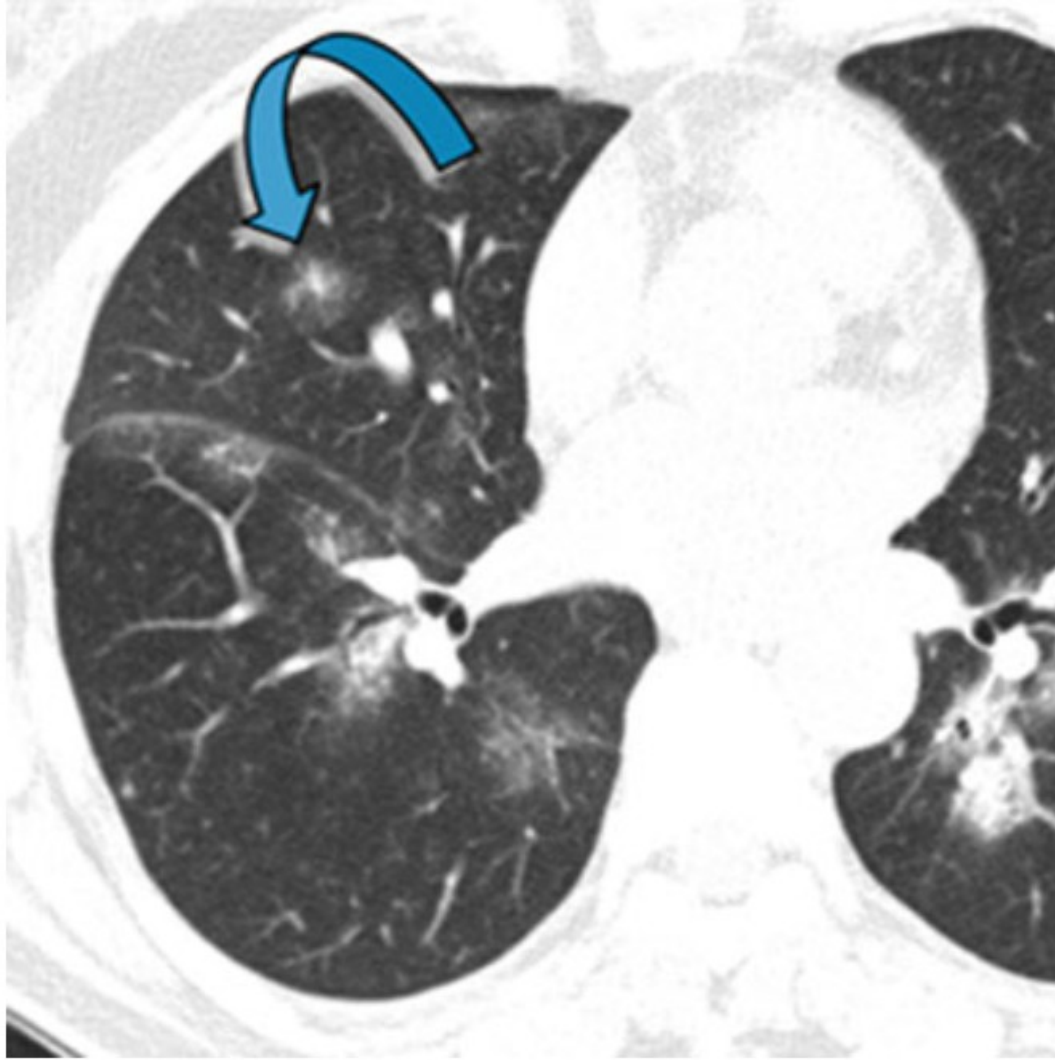
Multiple nodül



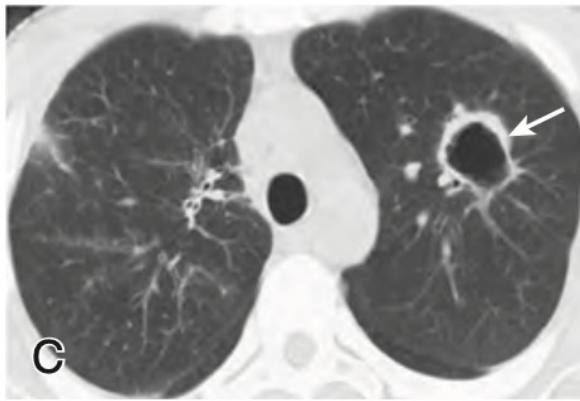
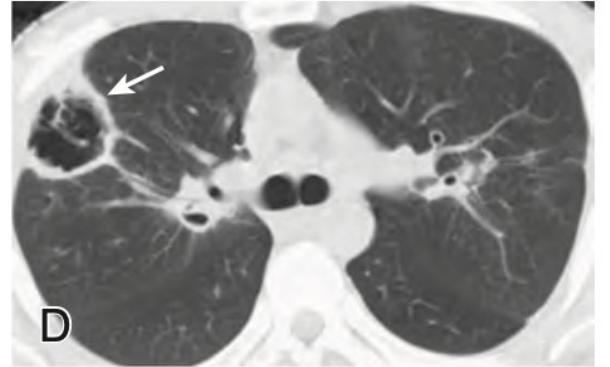
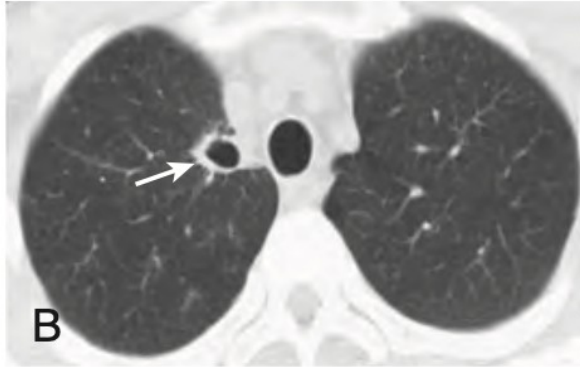
Hava-sıvı seviyesi içeren nodül

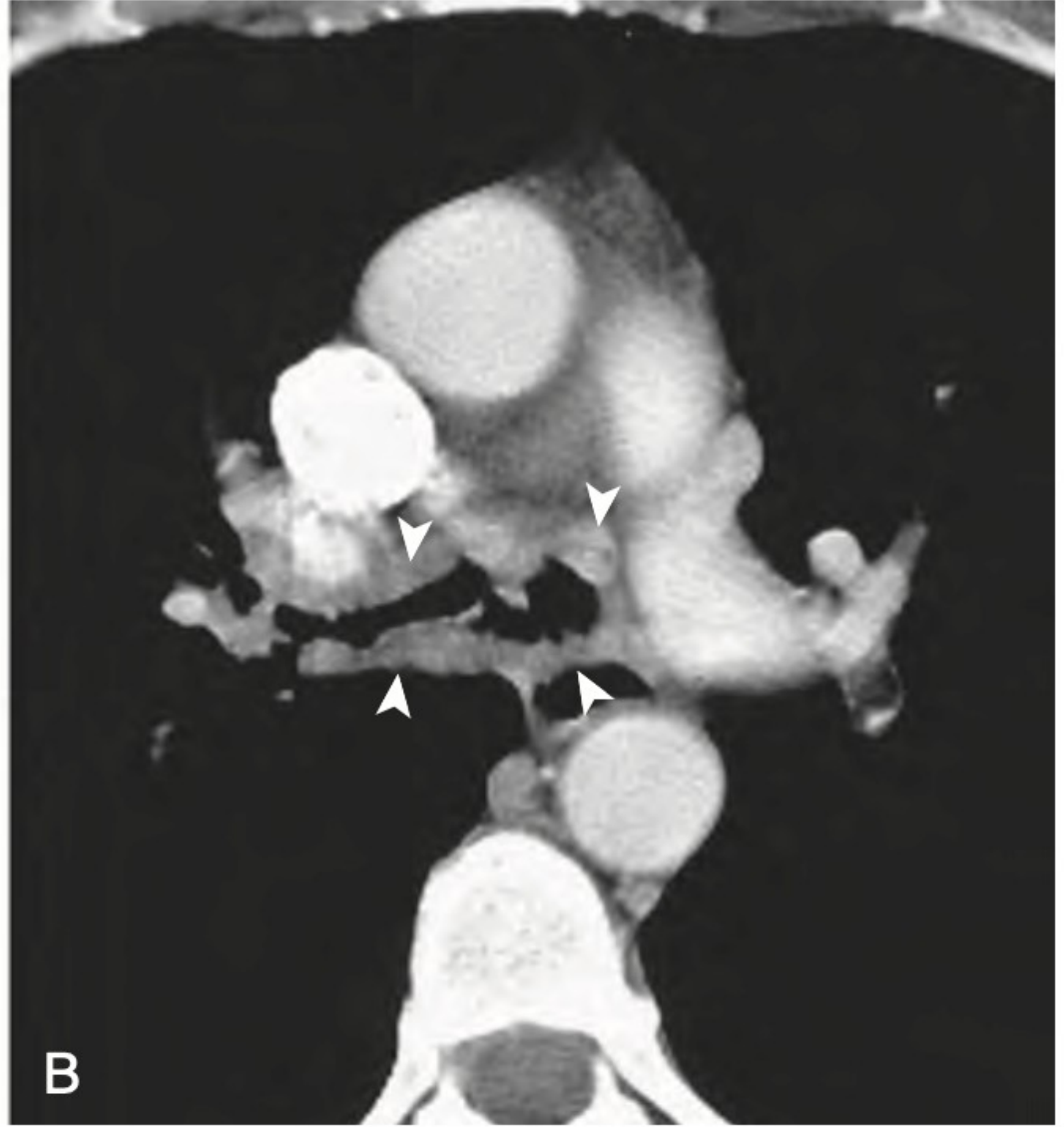
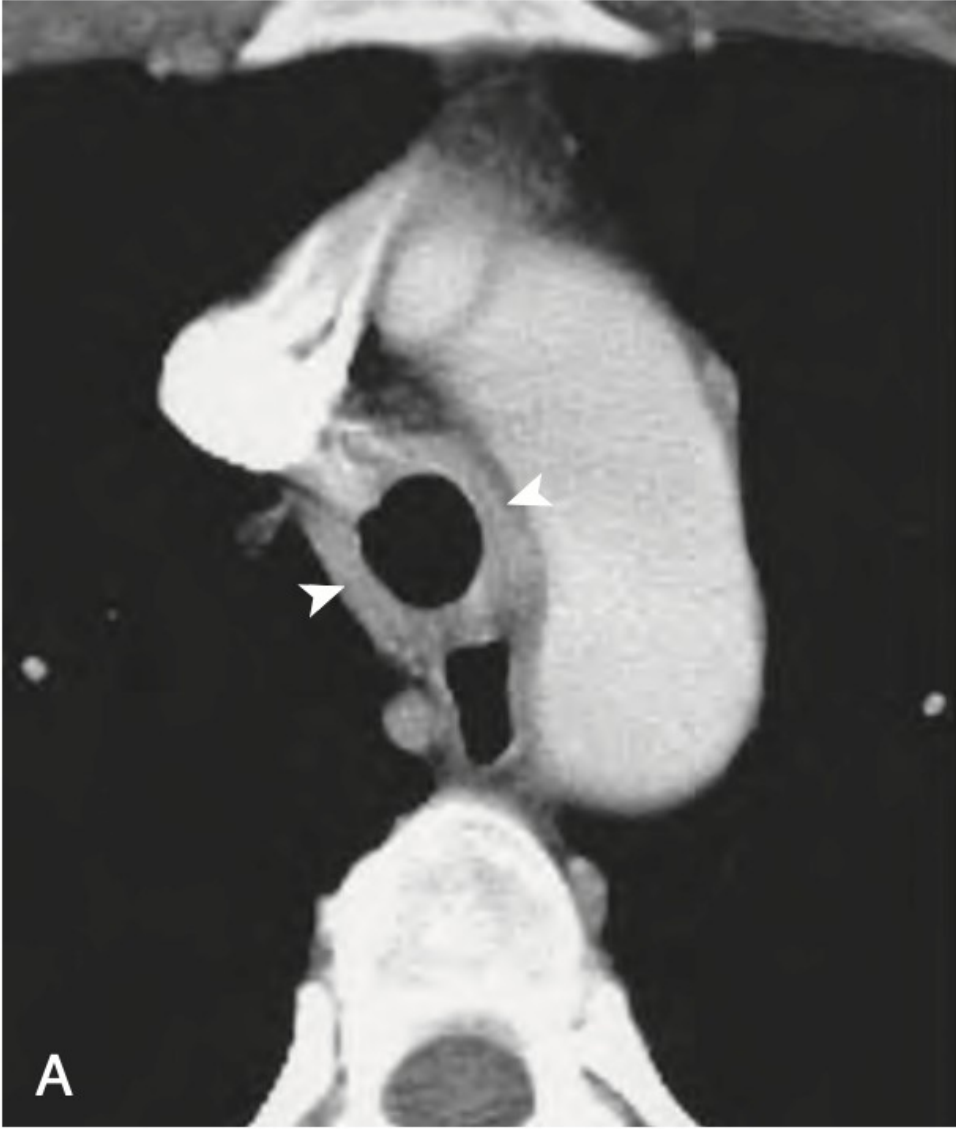


Multiple nodül

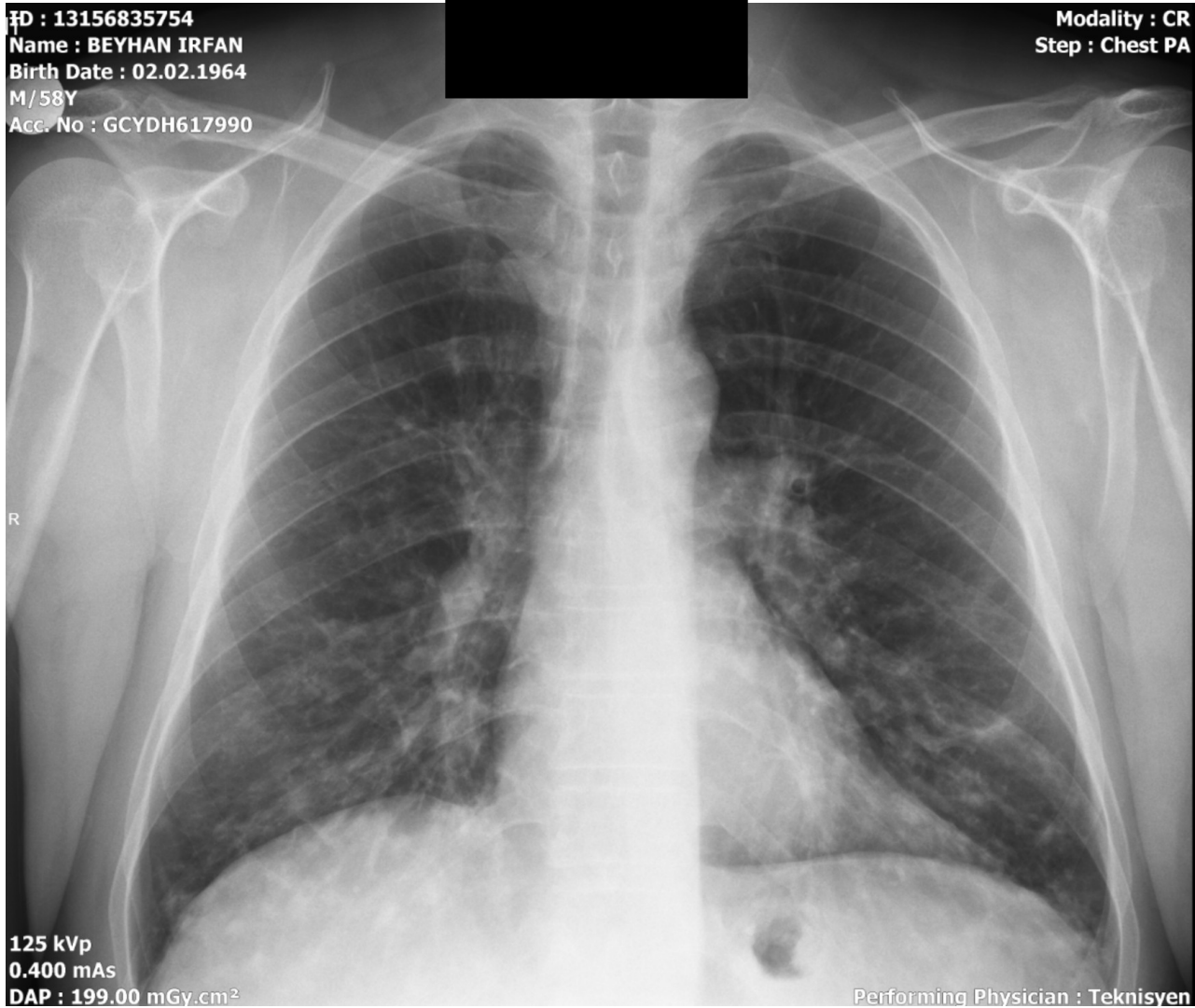


Dağınık düşük yoğunluklu (subsolid) nodüller





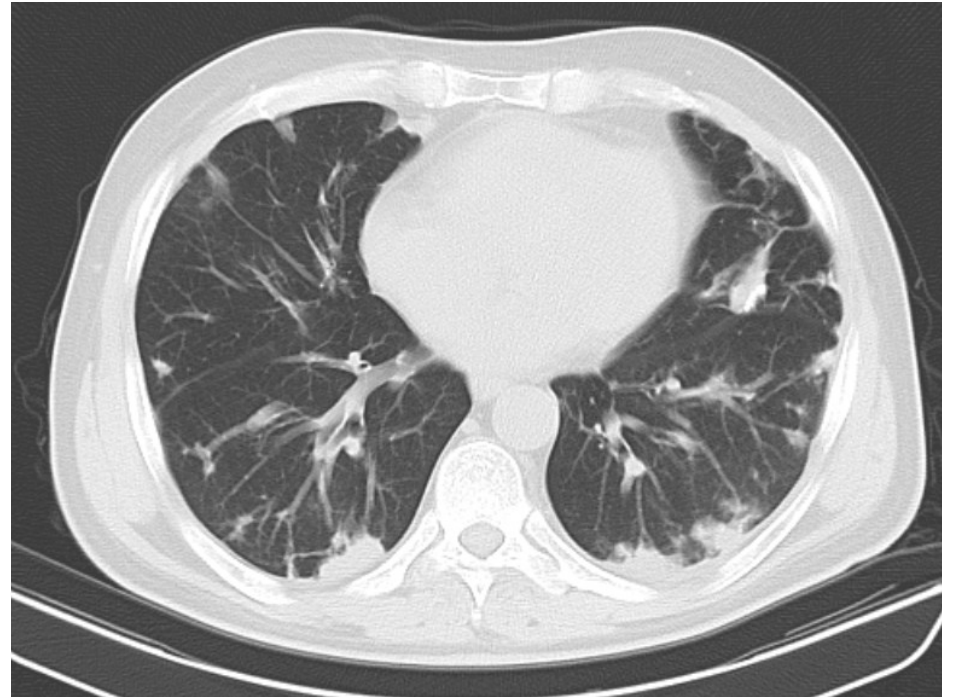
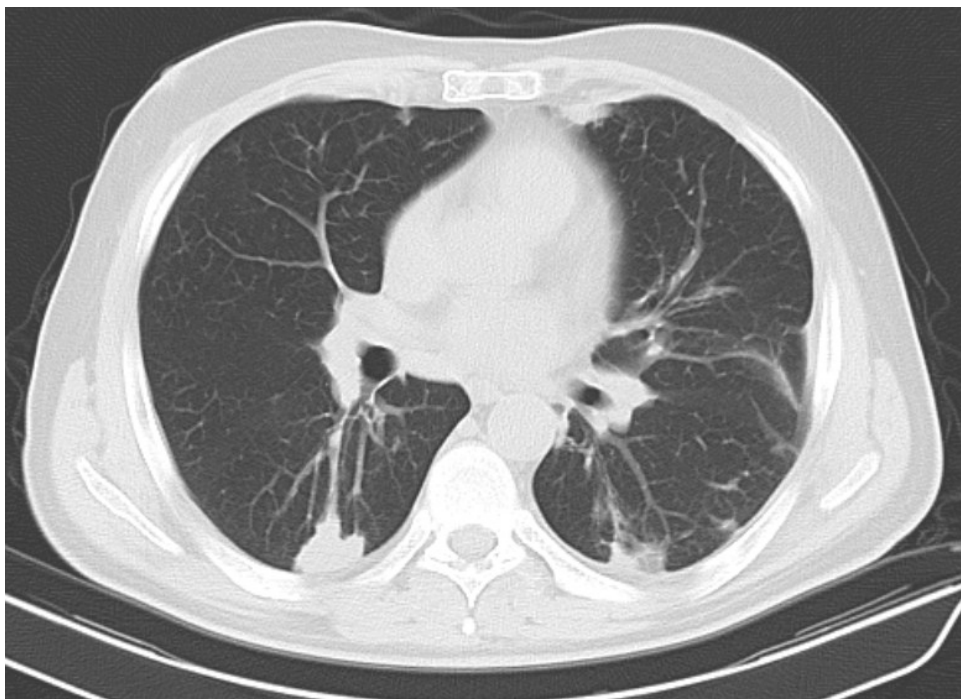
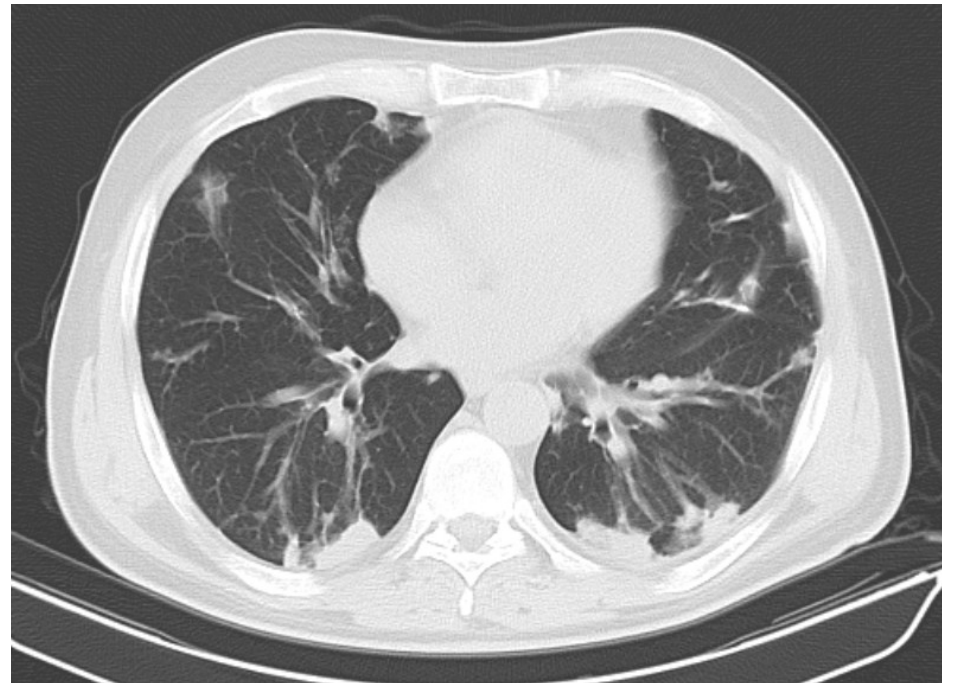
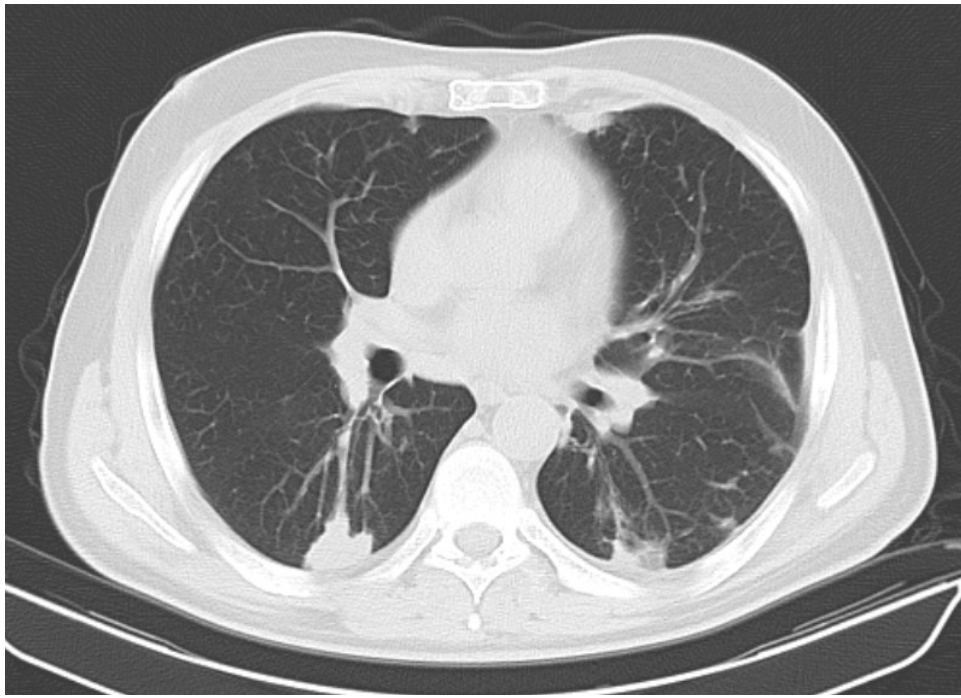
trakea ve bilateral ana bronşlarda nodüler, çevresel kalınlaşma
trakeobronşiyal stenozlar

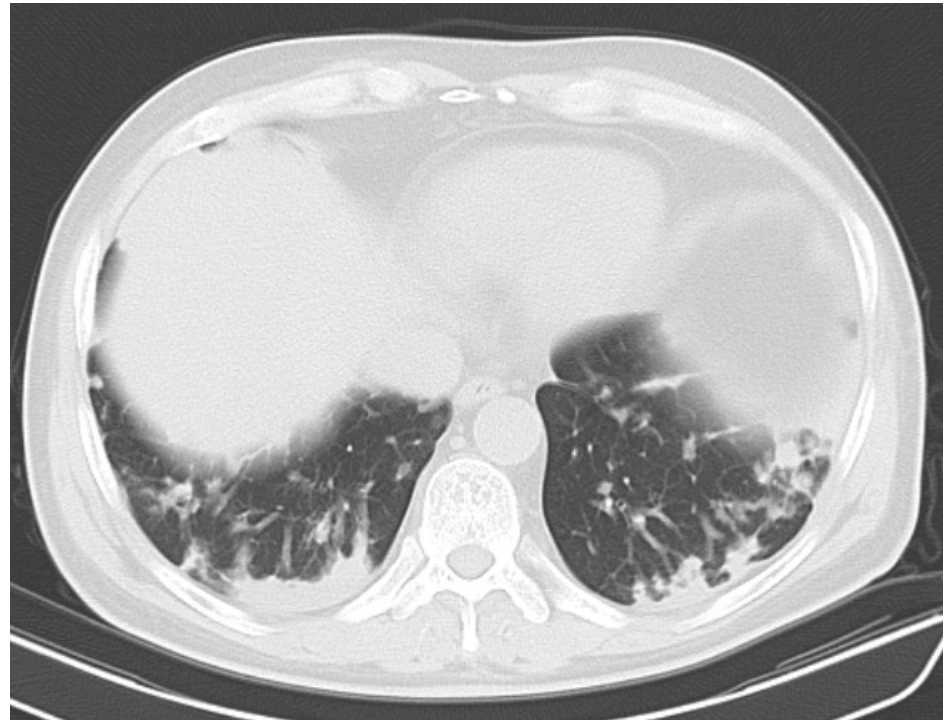
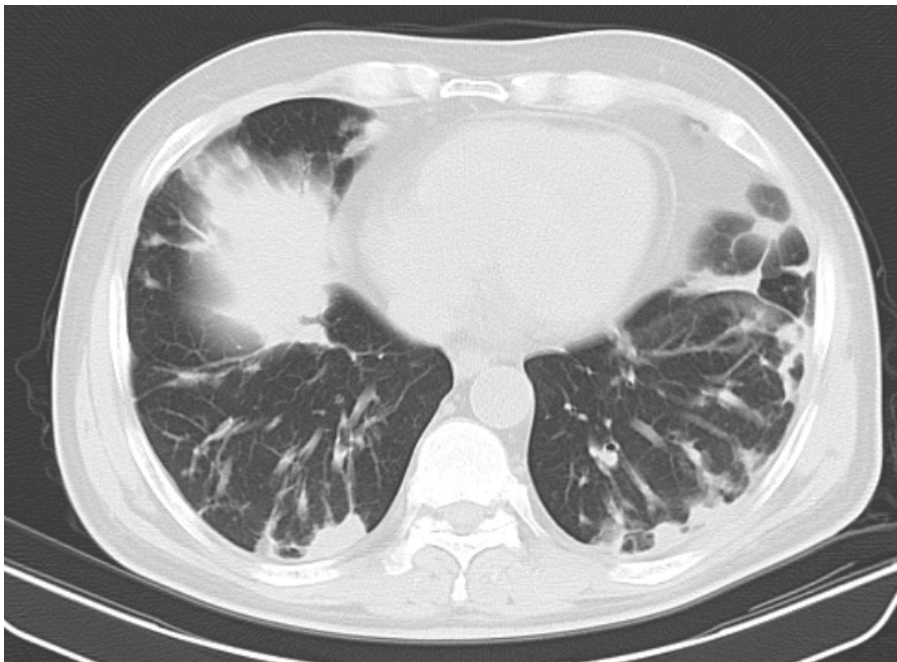
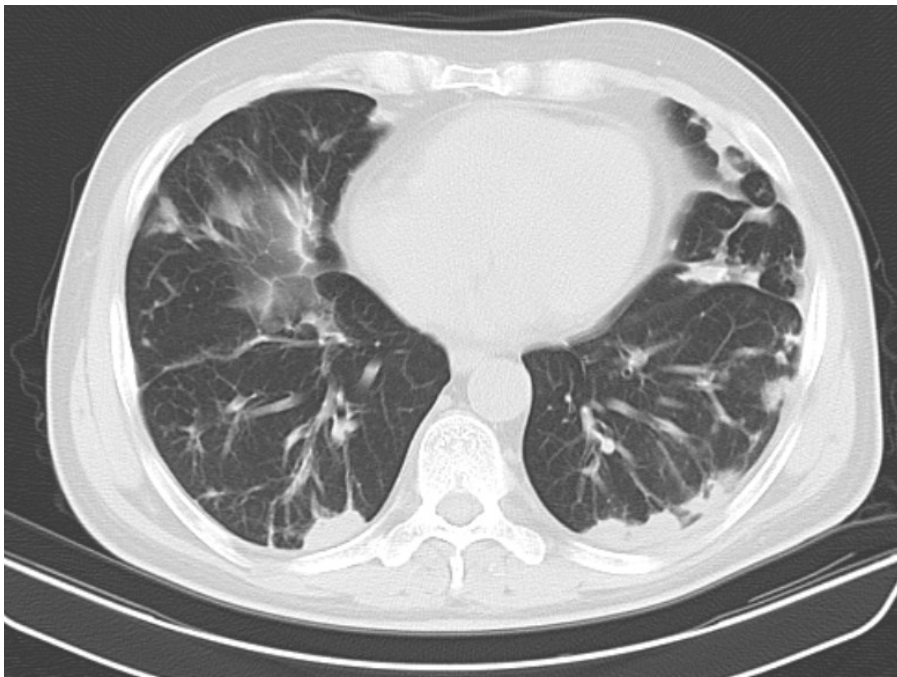


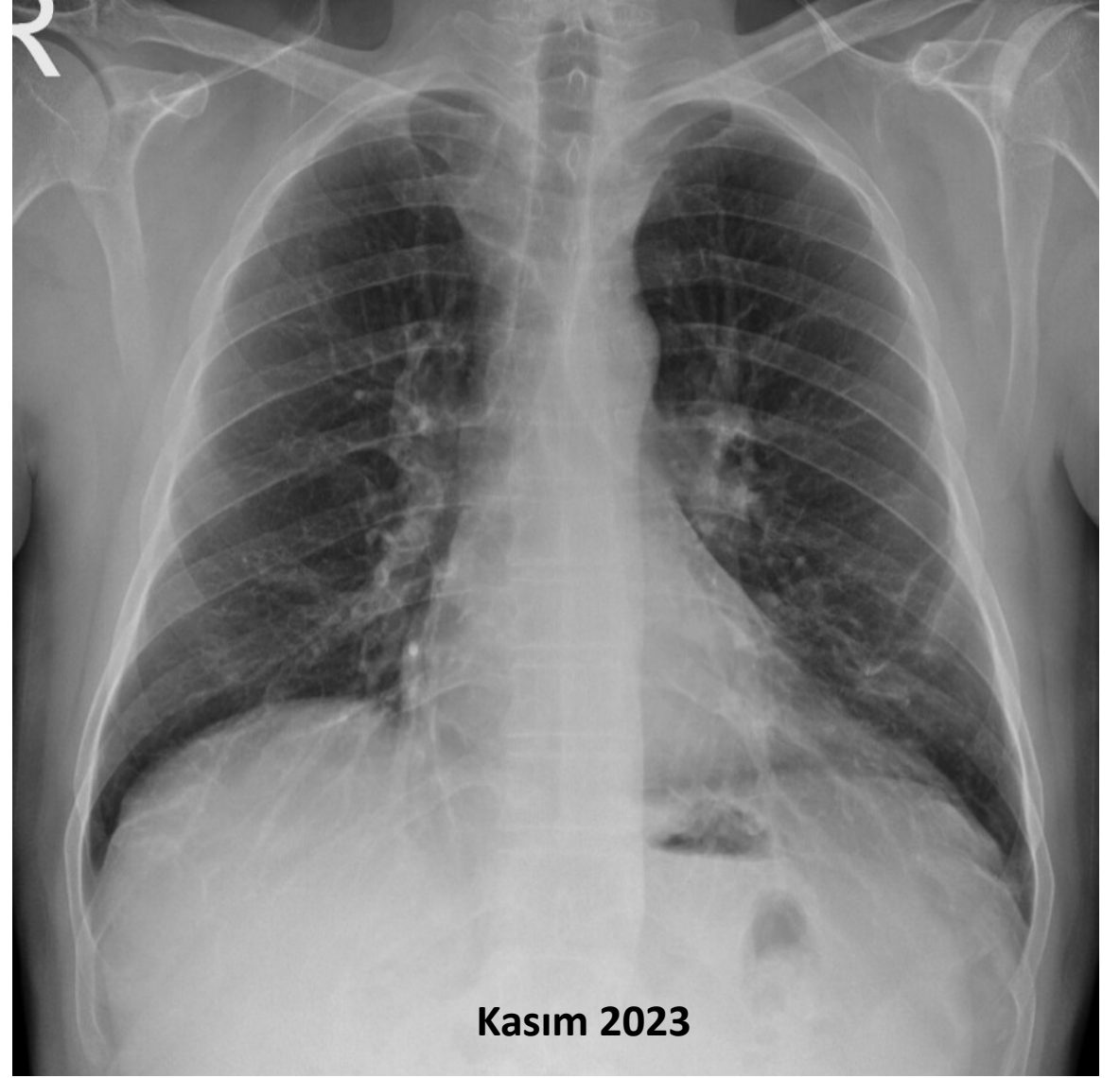
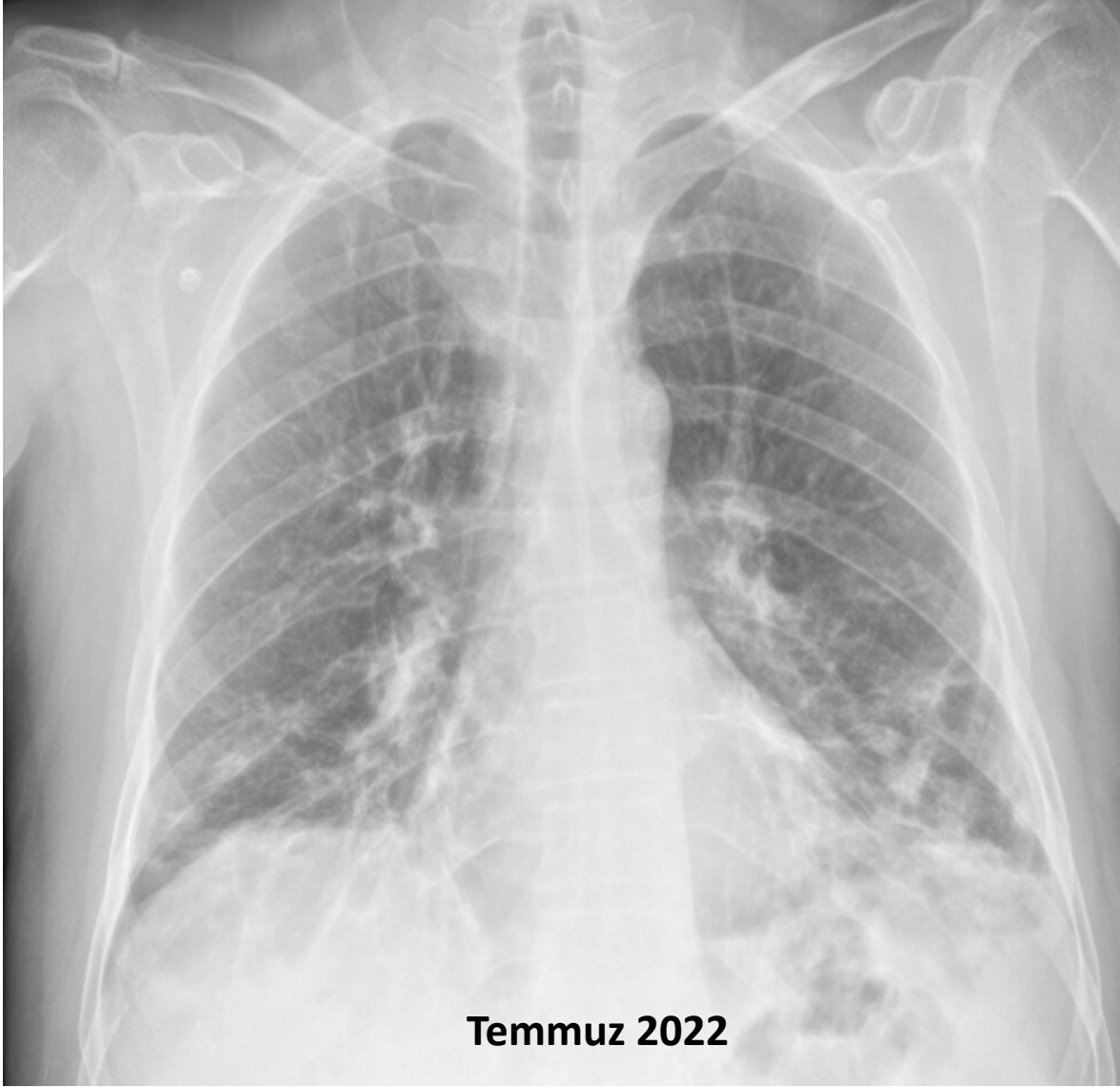
OLGU

- 58 yaşında erkek hasta
- C-ANCA+, PR3:+
- Vats biyopsi: nekroz içeren granülomatöz iltihap

Granülomatöz polianjitis







Deltacortil, Endoxan, Bactrim tedavisi sonrası kontrol

DİFFÜZ ALVEOLAR HEMORAJİ(DAH)

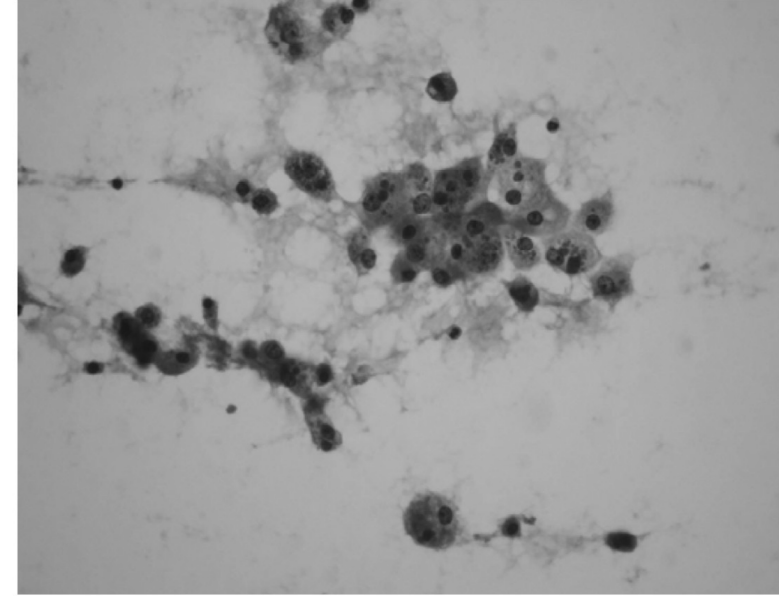
- Alveolar kapiller harabiyete bağlı diffüz alveolar kanama ile karakterizedir.
- DAH klasik olarak; **bilateral alveolar infiltratlar**, **hemoptizi** ve **hemoglobin düzeylerinde düşme** triadı mevcuttur.
- DAH insidansı WG'de %7-45 MPA'da %10-30 olarak bildirilmiştir.
- CSS'de ise oldukça nadirdir.

DİFFÜZ ALVEOLAR HEMORAJİ

- Hastalar akut veya ilerleyici dispne hemoptizi ve anemi ile başvurur
- Hızlıca kötüleşebilir ve %50'ye varan mortalite oranına sahip solunum yetmezliği yaşayabilir.
- Diffüz alveolar hemorajinin klinik prezentasyonu **pulmoner kapillaritten** kaynaklanır.

DİFFÜZ ALVEOLAR HEMORAJİ

- Kapillarit genellikle alveolar ve damar duvarlarında **fibrinoid nekroza** neden olur ve akciğerin altta yatan mimarisinin yıkımıyla sonuçlanabilir.
- Alveolar hemorajinin süresine bağlı olarak hemosiderin yüklü makrofajlar ve interstisyel hemosiderin birikintileri mevcut olabilir.



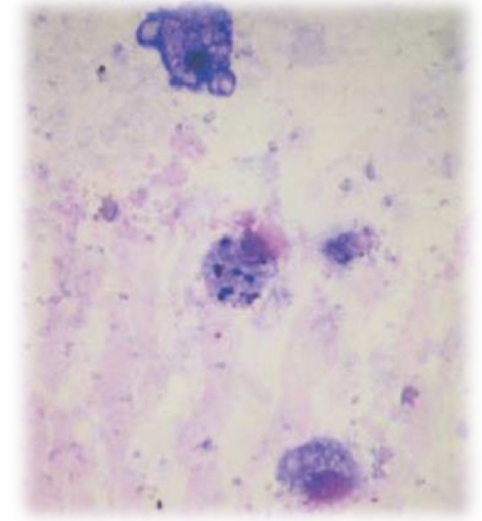
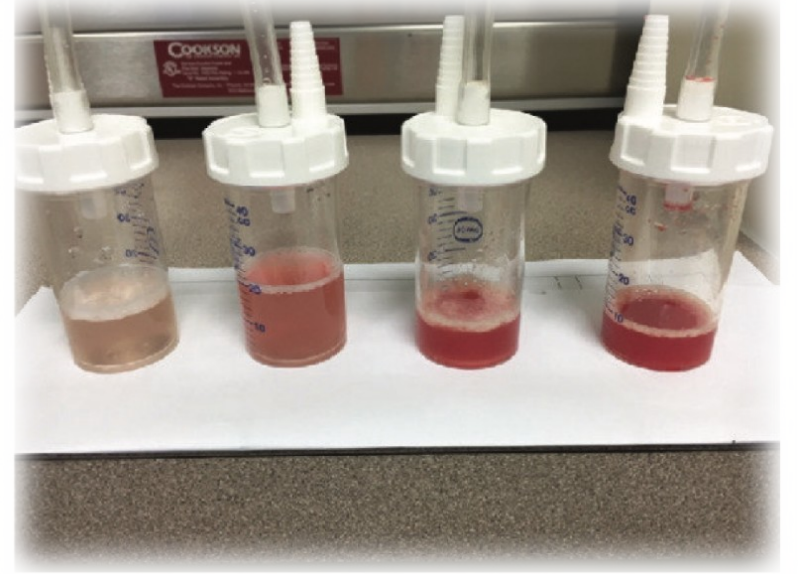
Hemosiderin yüklü makrofajlar

DİFFÜZ ALVEOLAR HEMORAJİ

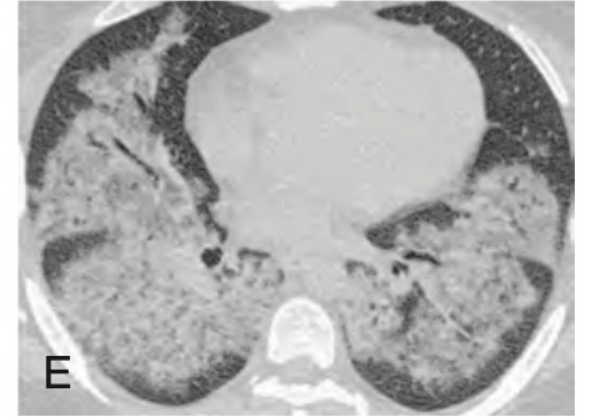
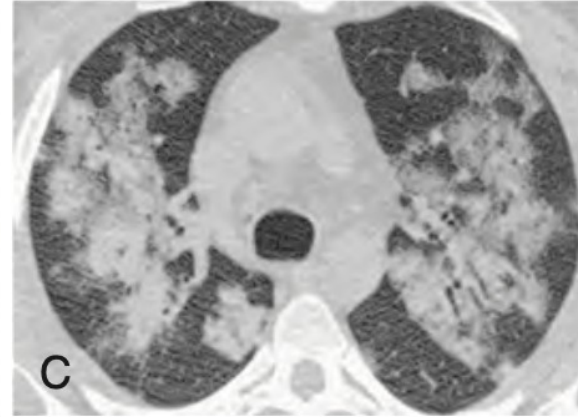
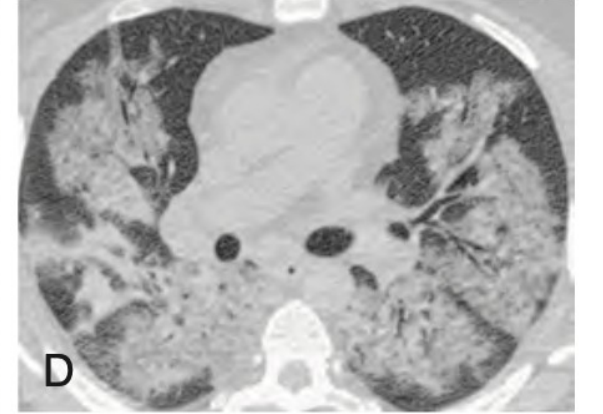
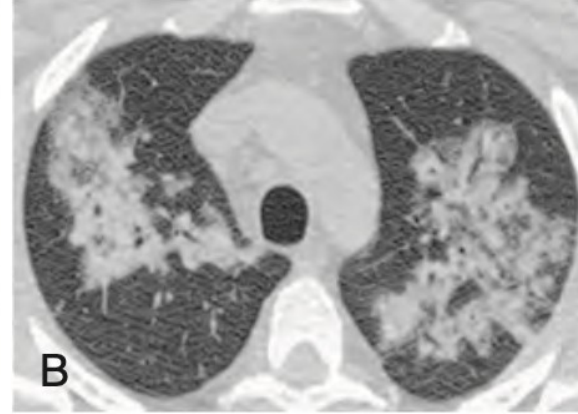
- Hemoptizi ve dispne en çok görülen yakınmalardır ancak hastaların yaklaşık 1/3'ünde ciddi alveoler hemorajiye rağmen hemoptizi yakınması olmayabilir.
- Karbonmonoksit difüzyon testinde artan hemoglobin-karbon monoksit bağlanması nedeniyle başlangıca göre %30 ve daha fazla yükselme olması DAH lehinedir.

DİFFÜZ ALVEOLAR HEMORAJİ

- Bronkoskopi de tanıya yardımcı araçlardandır.
- Trakeobronşiyal ağaçta kanlı sekresyonların gösterilmesi yanı sıra
- Bronkoalveoler lavajda **hemosiderin yüklü makrofajların** gösterilmesi tanı açısından önemlidir.



DİFFÜZ ALVEOLAR HEMORAJİ

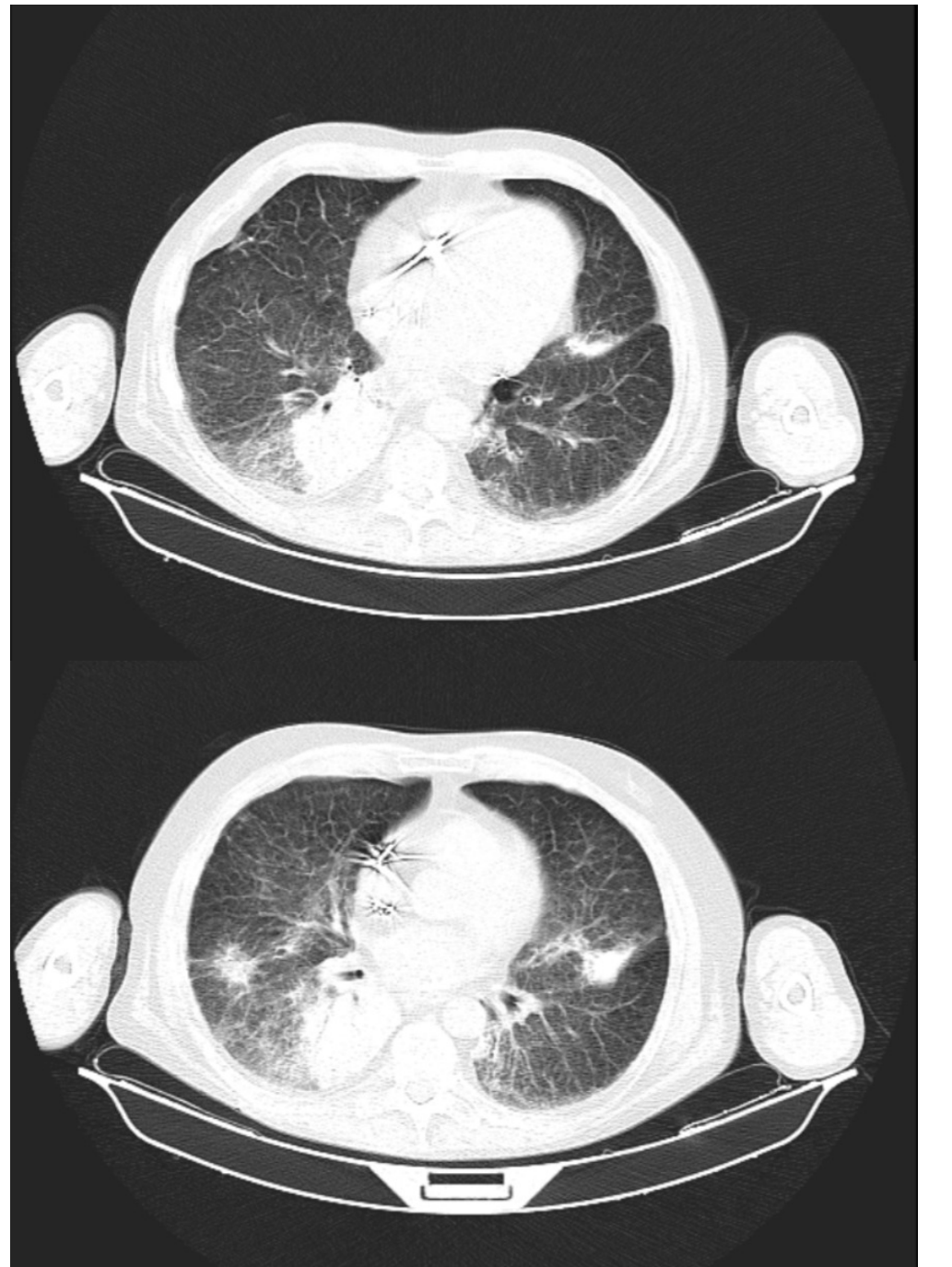


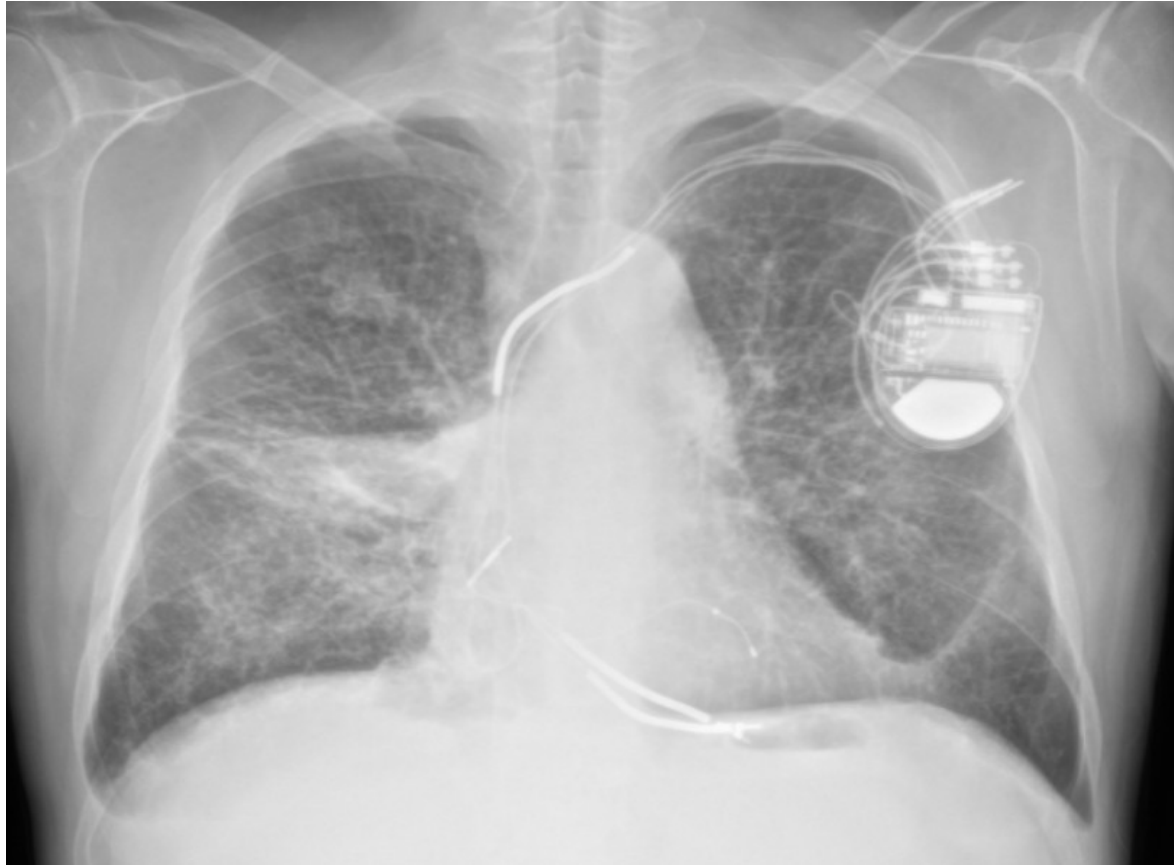
multifokal, bilateral, buzlu cam opasitesi ve konsolidasyon

OLGU

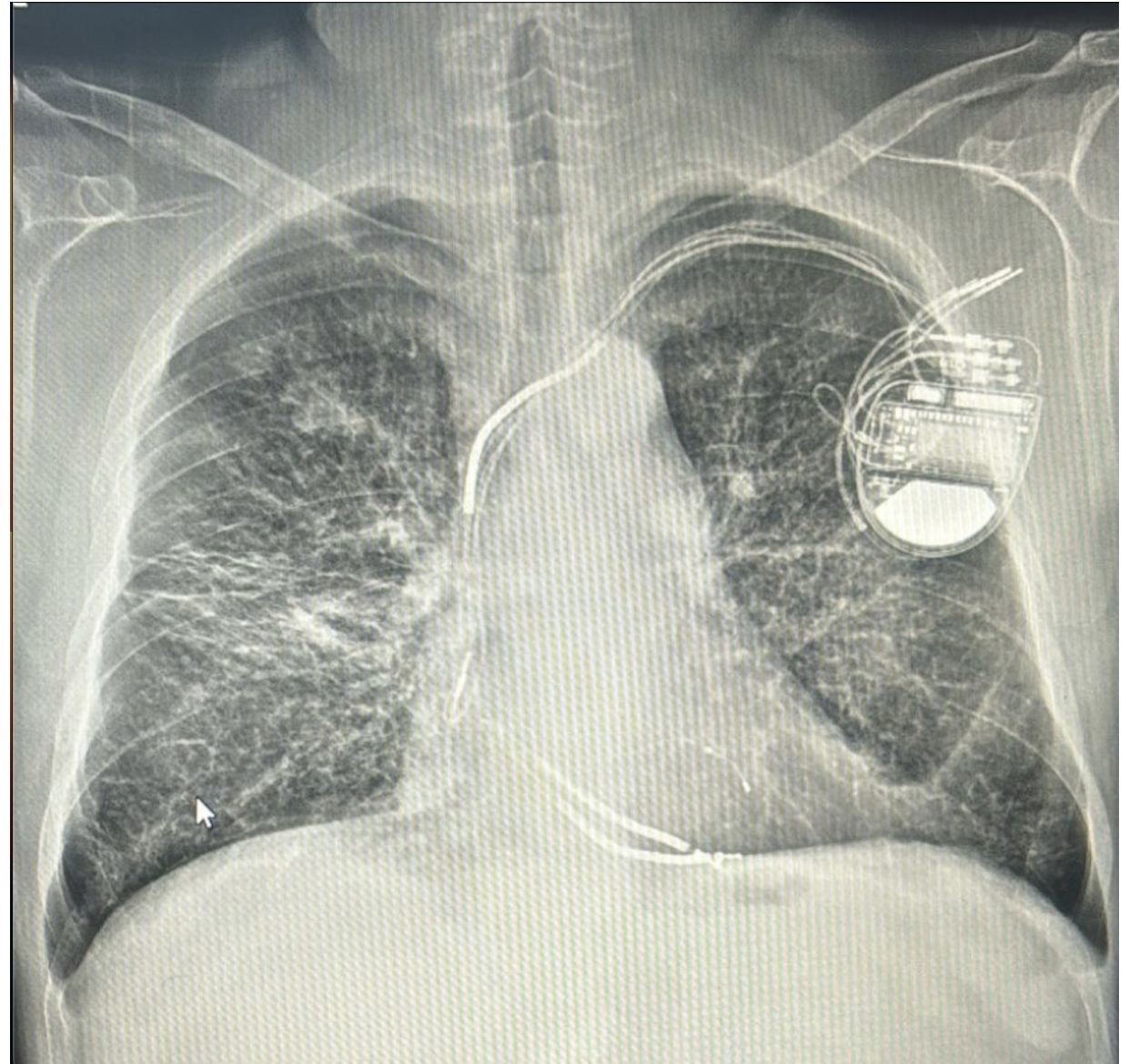


36 yaşında erkek hasta, hemoptizi şikayeti mevcut
Sağ alt lobdan yapılan bronkoalveolar lavaj alveolar hemoraji ile sonuçlanmış.





- Prednol 1 mg/kg



EOZİNOFİLİK GRANÜLOMATÖZ POLİANJİTİS (CHURG-STRAUSS SENDROMU-CSS)

- Küçük ve orta çap damarları etkileyen sistemik nekrotizan vaskülit ile ağır astım, kan ve doku eozinofilisinden oluşan bir tablo şeklindedir.
- Temelde solunum sistemini etkileyen eozinofilinin eşlik ettiği vaskülitte karakterizedir.
- Pulmoner parakim tutulumu olguların yaklaşık %40'ında görülür.
- Astım, %10'dan yüksek eozinofili ve allerji hikayesi üç ana kriterdir.
- Hastalık 30-50 yaş arası erişkinlerde görülür.

EOZİNOFİLİK GRANÜLOMATÖZ POLİANJİTİS (CHURG-STRAUSS SENDROMU-CSS)

- Hastalığın Fazları

PRODROMAL FAZ

2. ve 3. dekatlarda atopi ,sinüzit,astım bulunur.

EOZİNOFİLİK FAZ

Periferik eozinofili,
Multiple organda eozinofilik infiltrasyon özellikle akciğer,gis

VASKÜLİTİK FAZ

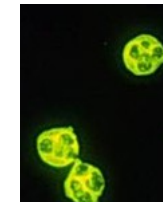
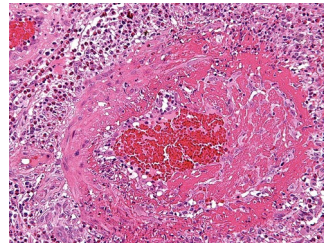
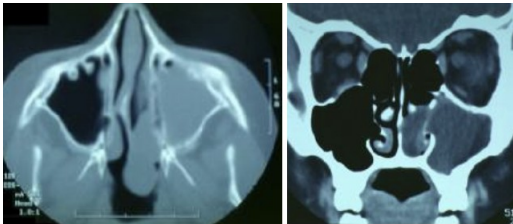
3. ve 4. dekatlarda
Vaskülitik bulgular :deri lezyonları,mononöritis multipleks,ateş,kilo kaybı ve halsizlik

EOZİNOFİLİK GRANÜLOMATÖZ POLİANJİTİS (CHURG-STRAUSS SENDROMU-CSS)

Eozinofilik granülomatöz Polianjiitis	<u>Klinik kriterler</u>	Puan	<u>Laboratuvar ve biyopsi</u>	<u>Puan</u>
6 ve üzeri puanlar anlamlıdır.	<u>Obstrüktif hava yolu hastalığı</u>	+3	Kanda eozinofil sayısının $> 1 \times 10^9$ olması	+5
	<u>Nazal polip</u>	+3	Biyopside ekstravasküler eozinofillerden baskın inflamasyonun varlığı	+2
	<u>Mononörit multipleks</u>	+1	c ANCA yada anti pr3 pozitifliği	-3

ISG: International Study Group.

*: Bu klasifikasyon kriterleri orta ve küçük damar vaskülitini saptanan ve vaskülit taklitçileri dışlanmış hastalarda uygulanmalıdır.



EOZİNOFİLİK GRANÜLOMATÖZ POLİANJİTİS (CHURG-STRAUSS SENDROMU-CSS)

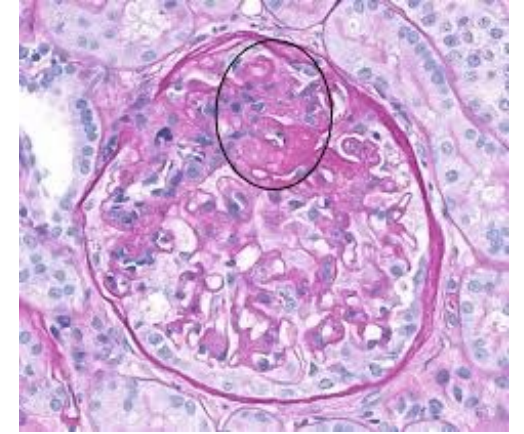
- American College of Rheumatology (ACR), 1990 yılında 6 kriter saptamış ve en az 4 kriterin varlığında bu tanının konulacağını belirlemiştir. Tanı kriterlerin saptanması ile klinik olarak verilir.
- Bu kriterler şu şekildedir :
 1. Astım,
 2. Periferik kanda %10'un üzerinde eozinofili,
 3. Paranasal sinüzit,
 4. Pulmoner infiltrasyonlar (sabit olmayan),
 5. Ekstravasküler eozinofillerle karakterize vaskülit tablosu,
 6. Mononöritis multipleks veya polinöropati

EOZİNOFİLİK GRANÜLOMATÖZ POLİANJİTİS (CHURG-STRAUSS SENDROMU-CSS)

- Deri tutulumu varsa, palpabl purpura, gastrointestinal sistem tutulumu ile kanama görülür.
- Böbrekte, fokal segmental glomerüloskleroz, kalpde miyokardiyal infiltrasyon şeklinde kardiyomyopati gelişir.
- Hastaların %60'ında görülen kalp tutulumu, ölümlerin yarısını oluşturur.



palpabl purpura

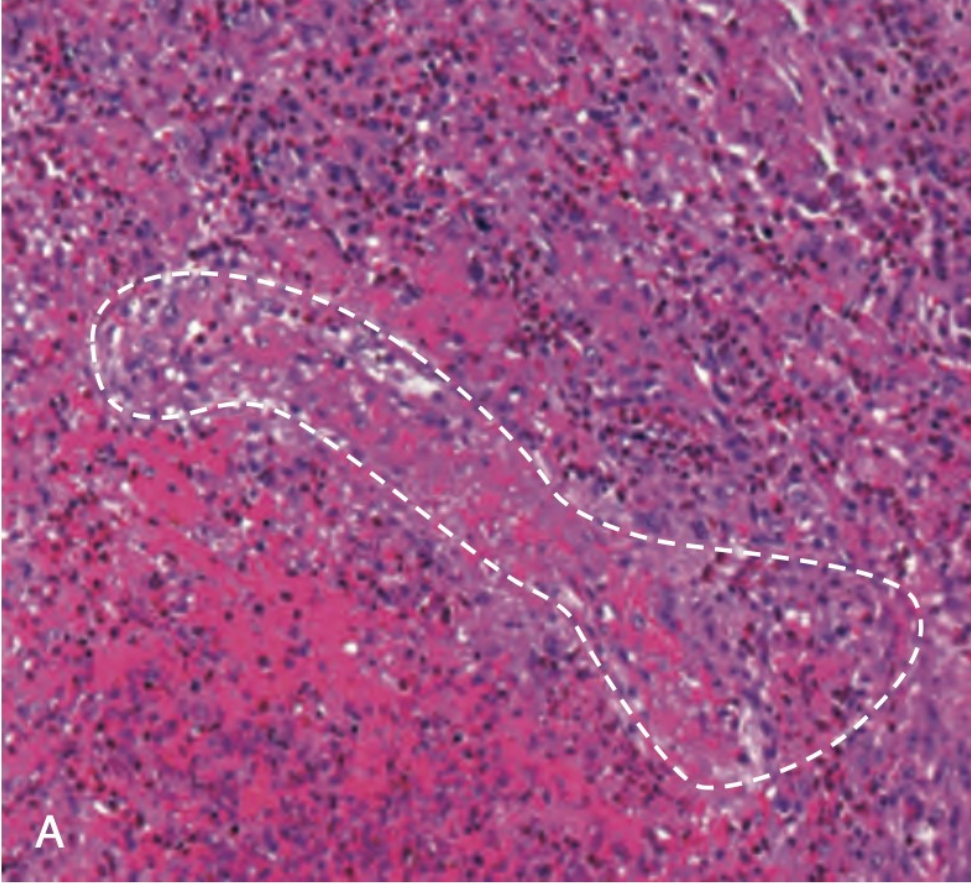


fokal segmental glomerüloskleroz

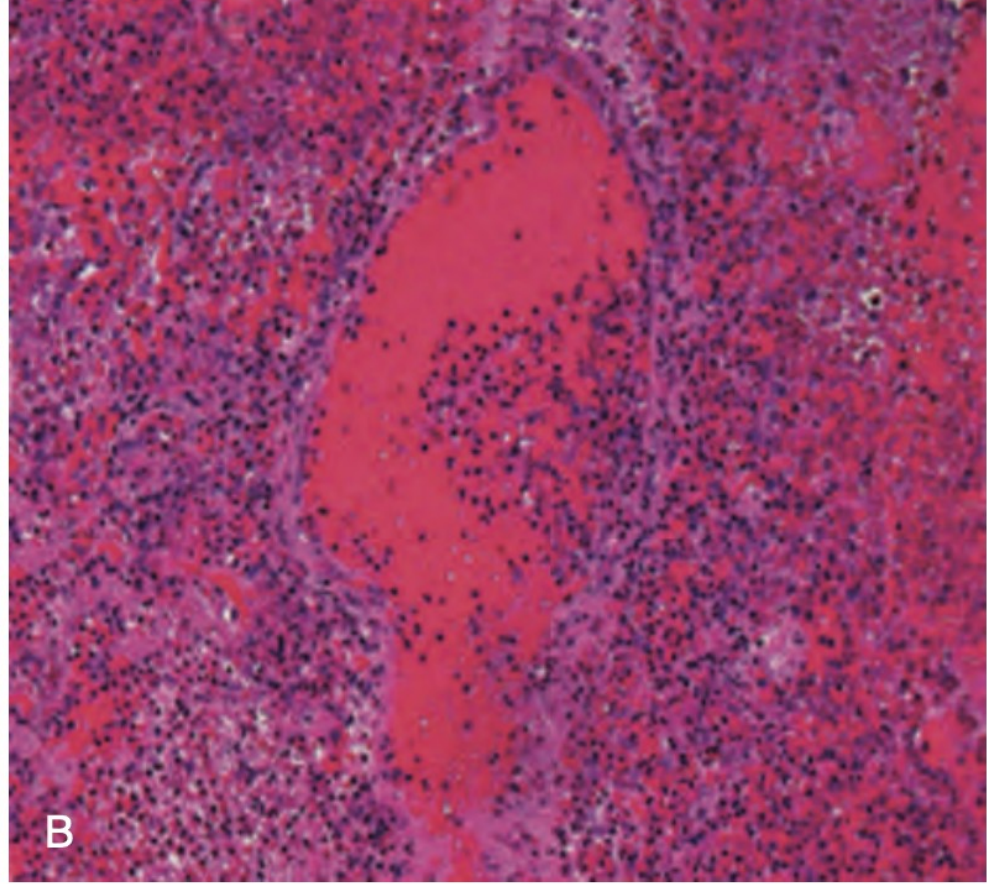
EOZİNOFİLİK GRANÜLOMATÖZ POLİANJİTİS (CHURG-STRAUSS SENDROMU-CSS)

- Hastalığın histopatolojisinde, eozinofilik pnömoni, ekstrasvasküler granülom ve vaskülit izlenir.
- Eozinofiller hava boşlukları ve interstisyumda birikir.
- Vaskülit, arter, ven ve kapillerleri tutabilir.
- Granülomlar ise küçük boyutlu olup, palizatlanmış histiositlerden oluşabilir. Dev hücreler saptanır.

EOZİNOFİLİK GRANÜLOMATÖZ POLİANJİTİS (CHURG-STRAUSS SENDROMU-CSS)



Hava boşlukları içinde çok sayıda eozinofil kümesi

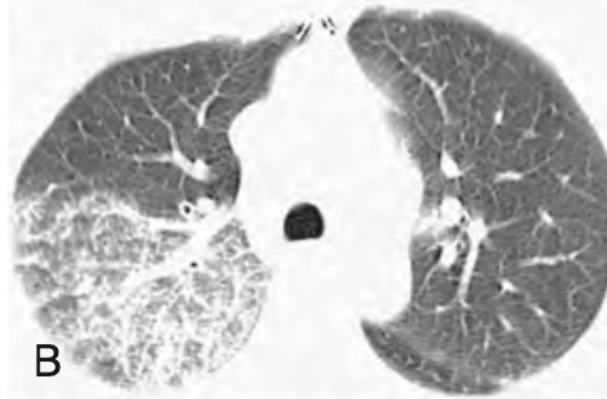


Duvarının eozinofiller tarafından tahrip edildiğini gösteren hemoraji de eşlik eden damar

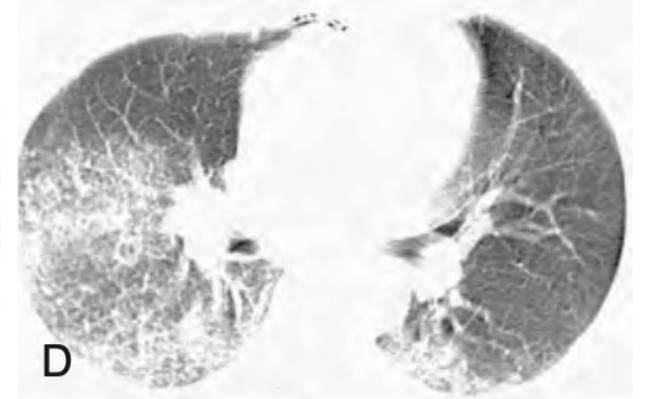
EOZİNOFİLİK GRANÜLOMATÖZ POLİANJİTİS (CHURG-STRAUSS SENDROMU-CSS)



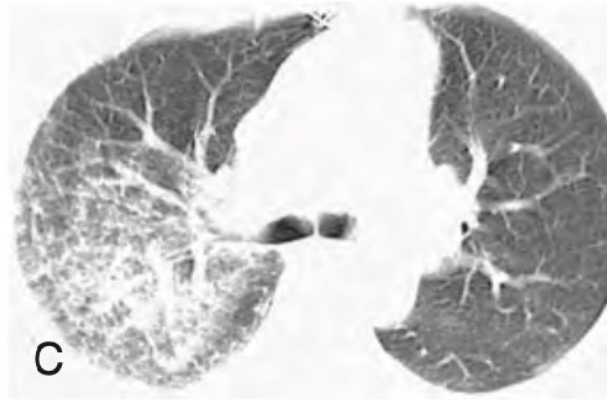
Sağ akciğeri etkileyen, lineer ve retiküler opasitelerden oluşan bir zeminle ilişkili multifokal artmış atenüasyon



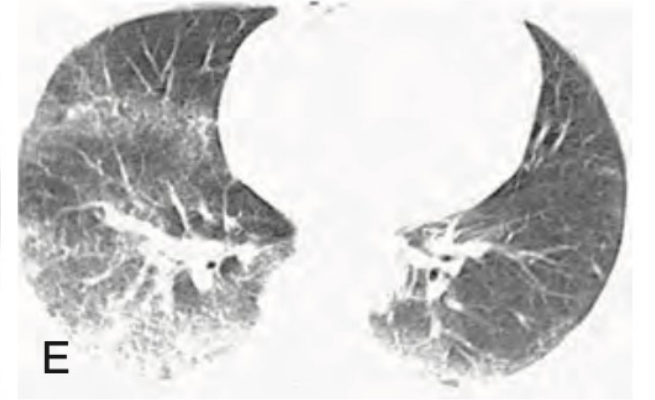
B



D



C



E

Lineer ve retiküler opasitelerle ilişkili multifokal buzlu cam opasite

MİKROSKOPİK POLİANJİTİS (LÖKOSİTOKLASTİK VASKÜLİT)

- Nekrotizan vaskülit olup, kapiller, arteriol ve venülleri tutar, bütün lezyonları aynı yaştaadır.
- Olguların yarısında akciğer tutulumu olur.
- Pulmoner kapillarit ve nekrotizan glomerülonefrit en sık oluşan tablo olarak bilinir. Ancak, deri, müköz membranlar, beyin, kalp, GİS ve kas dokusu da tutulabilir.
- Ortalama 56 yaşında kadınlarda daha sık görülür.
- Pulmoner-renal sendromun en sık nedenidir.

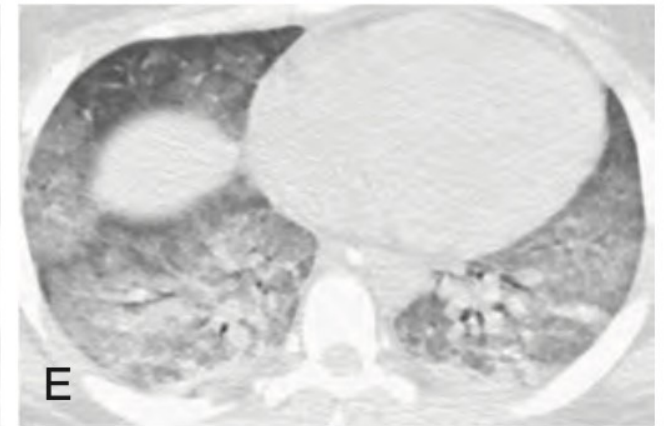
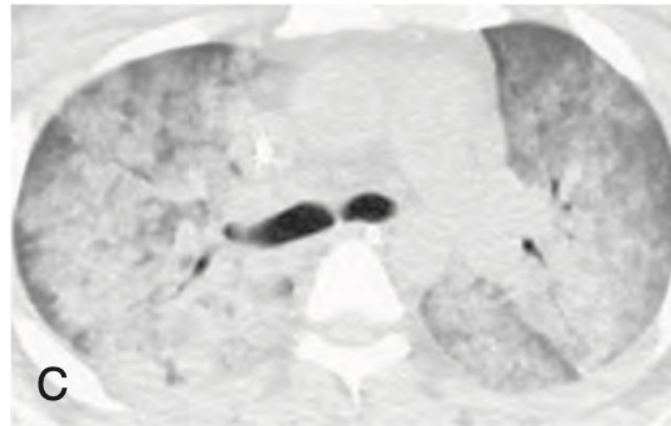
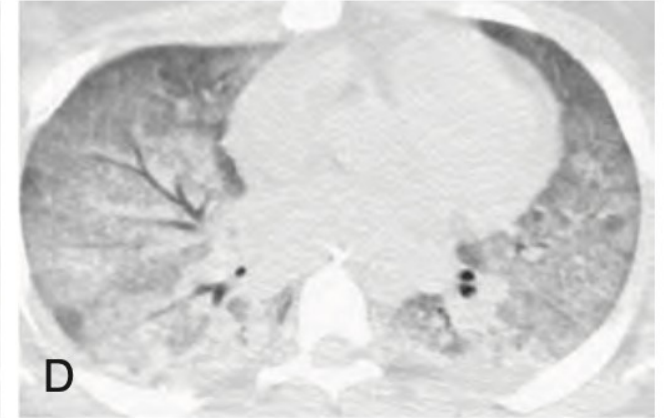
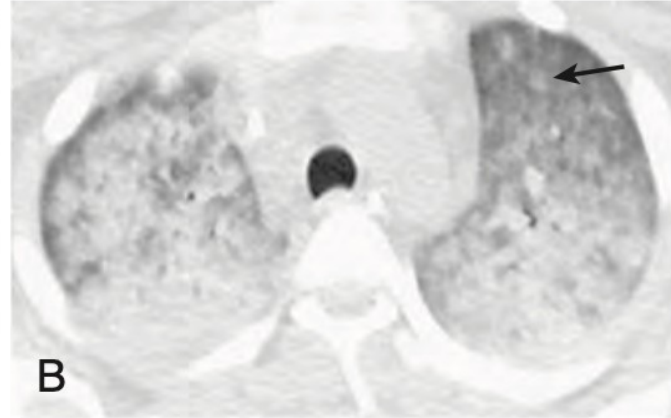
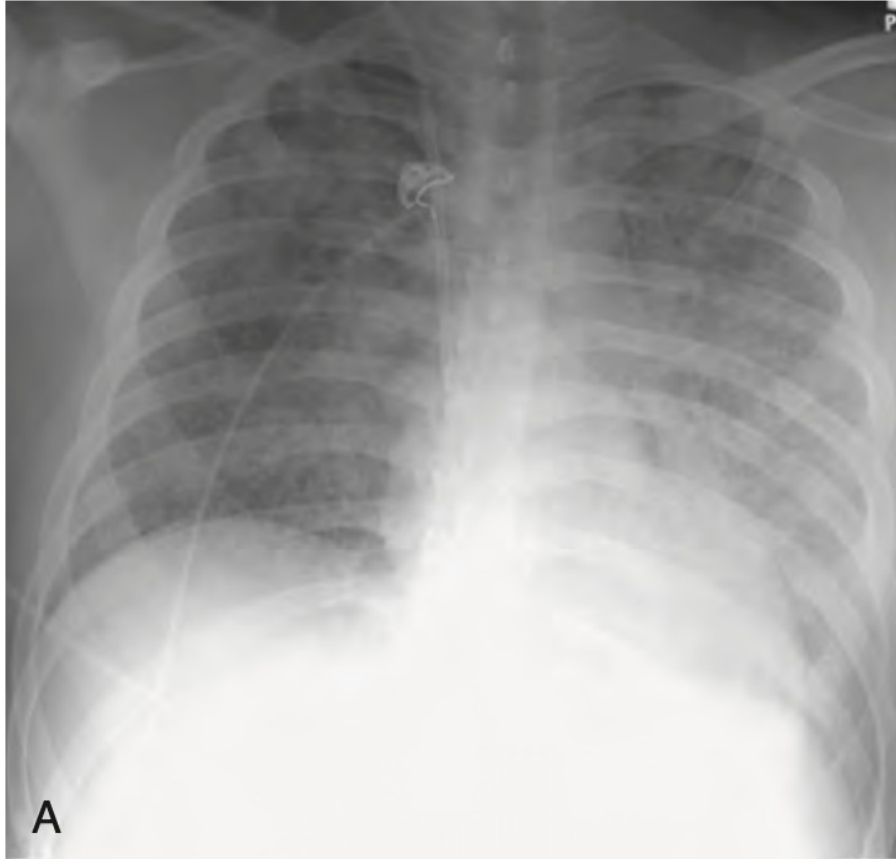
MİKROSKOPİK POLİANJİTİS

- Klinik tablo, glomerülonefrit, ateş, miyalji, artralji, kilo kaybı, üst solunum yolu semptomlarını içerir.
- Akciğer grafilerinde bilateral infiltrasyonlar vardır.
- Arteriol, venül ve kapillerlerde **immün depozit eşlik etmeyen nekrotizan vaskülit** ve mikroskopik incelemede **pulmoner hemoraji + kapillarit** vardır.
- Hastaların %80'inde P-ANCA pozitifliği saptanır.

MİKROSKOPİK POLİANJİTİS

Mikroskopik polianjiitis*	<u>Klinik kriterler</u>	Puan	<u>Laboratuvar ve biyopsi</u>	<u>Puan</u>
5 ve üzeri puanlar anlamlıdır.	<u>Nazal tutulum</u> (kanlı burun akıntısı, septal defect/perforasyon, ülser, konjesyon)	-3	p ANCA yada anti MPO pozitifliği	+6
			Akciğer görüntülemelerde fibroz ya da interstisyel akciğer hastalığı	+3
			Biyopside pauci immüne glomerulonefrit varlığı	+3
			c ANCA yada anti pr3 pozitifliği	-1
			Kanda eozinofil sayısının $> 1 \times 10^9$ olması	-4

MİKROSKOPİK POLİANJİTİS



multifokal buzlu cam opasitesi
sentrilobüler nodüller

ANCA İlişkili vaskülitler- Tedavi

- Anca ilişkili vaskülitlerin tedavisi, vaskülitlerin glukokortikoidlerle ve bir yada daha fazla immunsupresif ajan ile spesifik tedavisine ve aynı zamanda hastalığının tüm yönlerinin yönetimini içermektedir.
- Anca ilişkili vaskülit olgularının büyük çoğunluğunda başlangıçta uygulanan tedavi ile remisyon sağlanabilmekle birlikte, tedavi kesilmesinin ardından relaps gelişebilmektedir.
- Bu nedenle tedavi iki aşamalı planlanmalı;
 - Yoğun immunsupresyon uygulanan remisyon indüksiyonu tedavisinin ardından
 - Azaltılmış dozda steroidler
 - Ve immunsupresif tedavi ile uygulanan idame tedavisi uygulanmalıdır.

TEDAVİ

- Tedavi, organ ve hayati tehdit edici olan ve olmayan olgularda farklılık göstermektedir.
- Remisyon indüksiyonu tedavisinde, organ ya da hayatı tehdit edici anca ilişkili vaskülit olgularında, glukokortikoidler ve siklofosfamid veya rituksimabın kombinasyonu önerilir.
- Organ tehdit edici olmayan anca ilişkili vaskülitlerde remisyon indüksiyonu için ise glukokortikoid ve metotreksat veya mikofenolat mofetil kombinasyonu kullanılması önerilir; progresyon varlığında siklofosfamid veya rituksimaba geçilmesi düşünülmelidir.

TEDAVİ

- Remisyonun elde edilemediği olgularda IVIG remisyon sağlamada yardımcıdır.
- Bu tedavi öncesinde immunoglobulin seviyeleri ölçülmelidir, çünkü selektif Ig-A eksikliği IVIG'e karşı anafilaktik reaksiyon gelişimine neden olabilmektedir.
- Remisyon indüksiyonu tedavisinin 3-6 ay kullanımı ile remisyon sağlandığında idame tedavisine geçilmelidir.
- İdame tedavisinde ise düşük doz glukokortikoidler ile birlikte azatiopirin, rituksimab, metotreksat veya mikofenolat mofetil seçeneklerinden birinin kombinasyonu önerilir.
- İndüksiyon tedavisinden sonra idame tedavisinin en az 24 ay süreyle uygulanması gerekmektedir.

TEDAVİ

- Remisyon indüksiyon tedavisine dirençli anca ilişkili vaskülit olgularında siklofosfamid veya rituksimabın kendi aralarında değişimi önerilir.
- Tedavide immünsupresif tedavinin yanı sıra kronik nasal Staphylococcus aureus enfeksiyonu bulunuyorsa topikal antibiyotik mupirosin kullanımı önerilir.
- Pneumocystis jirovecii profilaksisi için 400/80mg/gün trimetoprim-sulfemetaksazol kullanılması önerilir.

Tedavi

İlaç	Kullanıldığı tedavi fazı	Doz
Glukokortikoidler	İndüksiyon ve idame	0.75-1mg/kg/gün ile başlanır; yanıt alınırsa 4 hafta sonra azaltılmaya başlanır. Her 1-2 haftada bir 5-15 mg/gün azaltılarak 4-6 ay sonra hedeflenen doz olan 7.5-10 mg/gün prednizolon ve eşdeğeri ile devam edilir.
Siklofosfamid	İndüksiyon	Günlük oral 2-2.5 mg/kg Veya başlangıçta 2 hafta daha sonra 3 haftalık aralarla 15 mg/kg IV pulse şeklinde
Plazmaferez	İndüksiyon	İmmünsupresyona ek olarak indüksiyon tedavisinin ilk 10 gününde uygulanır. Standart volüm yoktur.

Tedavi

Intravenöz immunglobulin	İndüksiyon	2 g/kg tek veya bölünmüş dozlar halinde, 5 gün boyunca
Rituksimab	İndüksiyon ve idame	375 mg/m ² /hafta, 4 hafta boyunca her hafta veya 2 kere sabit doz 1 g 14 gün aralarla Devam tedavisinde ise 500 mg 4-6 ay ara ile uygulanır.
Metotreksat	İndüksiyon ve devam	20-25 mg/kg/hafta, oral veya subkutan
Leflunamid	İndüksiyon ve devam	20-30 mg/gün
Mikofenolat mofetil	İndüksiyon ve devam	2 g/gün
Azatioprin	İdame	2 mg/kg/gün
Siklosporin	İdame	2-4 mg/kg/gün, ikiye bölünmüş dozlarda

PROGNOZ

- Anca ilişkili vaskülit olgularında 18 aylık sağ kalım mevcut tedavilerle %94 olarak bulunmuştur.
- Mevcut tedavilerle 5 yıllık mortalite %25-30 civarındadır.
- Ancak özellikle ağır böbrek tutulumu olan ciddi hastalıkta ilk 6 ay mortalite için en riskli dönem olmakla birlikte, 2 yıllık mortalite %25'tir.
- Tedavisiz olguların mortalitesinin %80 üzerinde göz önünde bulunduğu anda tedavinin başarısını göstermekle birlikte, ciddi hastalığın yönetimi sıkıntılıdır.

Akciğeri Sıklıkla Tutan İdiyopatik Vaskülitik Sendromlar

- Granülopatöz polianjitis (Wegener granülopatozisi)
- Eozinofilik granülopatöz anjitis (Churg-Strauss anjitis ve granülopatozisi),
- Mikroskopik polianjitis

Akciğeri Nadir Etkileyen İdiyopatik Vaskülitik Sendromlar

- Behçet sendromu
- Takayasu arteriti
- Dev hücreli arterit
- Nekrotizan sarkoid granülopatozis,
- Poliarteritis nodoza(PAN)
- Anti glomerüler bazal membran hastalığı
- Anti fosfolipid sendromu
- Iga vaskülitisi (Henoch-Schönlein)

BEHÇET HASTALIĞI

- Behçet hastalığı tekrarlayan ataklarla seyreden, etiyolojisi bilinmeyen kronik inflamatuvar, primer patolojik lezyonu vaskülit olan, tromboza yatkınlığa yol açan multisistemik bir hastalıktır.
- Hulusi Behçet, hastalığı ilk tanımlayan ve hastalığa ismini veren kişidir.



Hulusi Behçet (1889-1948)

BEHÇET HASTALIĞI

Behçet hastalığı			
ISG kriterleri Tekrarlayan oral aft (yılda 3 ve daha fazla) ve diğer kriterlerden en az ikisinin pozitif olması	<ul style="list-style-type: none">• Oral aft• Genital ülser• Papülonoduler lezyonlar• Üveit• Paterji pozitifliği	Uluslararası kriterler 4 ve üzeri puanlar tanı için destekleyicidir.	<ul style="list-style-type: none">• Oral aft: 2 puan• Göz lezyonları: 2 puan• Genital ülser: 2 puan• Deri lezyonu: 1 puan• Nörolojik tutulum: 1 puan• Damar tutulumu: 1 puan• Pozitif paterji testi: 1 puan (opsiyonel)

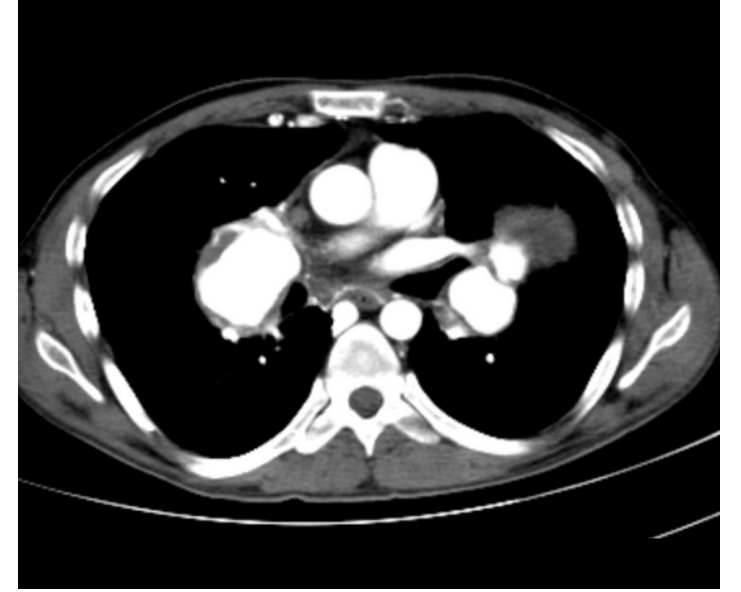


BEHÇET HASTALIĞI

- Her boyutta ve tipte damarı etkiler “variable vaskülit” olarak adlandırılmıştır.
- 2. ve 3. dekatta görülür.
- Pulmoner tutulumda öksürük, göğüs ağrısı, dispne ve hemoptizi izlenir.
- En sık rastlanan bulgular ; Ana ve lobar pulmoner arter anevrizması(genellikle bilateral ve ya multiple), vena cava süperiorda oklüzyon,tromboembolizm ve pulmoner enfarktüstür.
- Pulmoner hemoraji ve akut interstisyel pnömoni ağır komplikasyon olarak karşımıza çıkabilir.

BEHÇET HASTALIĞI

- Damar tutulumu hastaların yaklaşık üçte birini etkilemekte, venöz tutulum daha sık gözlenmekle birlikte, arteriyal tutulum da özellikle anevrizma olarak görülebilmektedir .
- En sık arteriyal tutulum olmasına rağmen pulmoner arter tutulumu hastaların %5'inden azında görülmektedir .



BEHÇET HASTALIĞI

- Behçet hastalığının torasik belirtileri arasında fuziform veya sakküler tipte olan ve genellikle **ana pulmoner arteri tutan çoklu bilateral pulmoner arter anevrizmaları** yer alır

BEHÇET HASTALIĞI

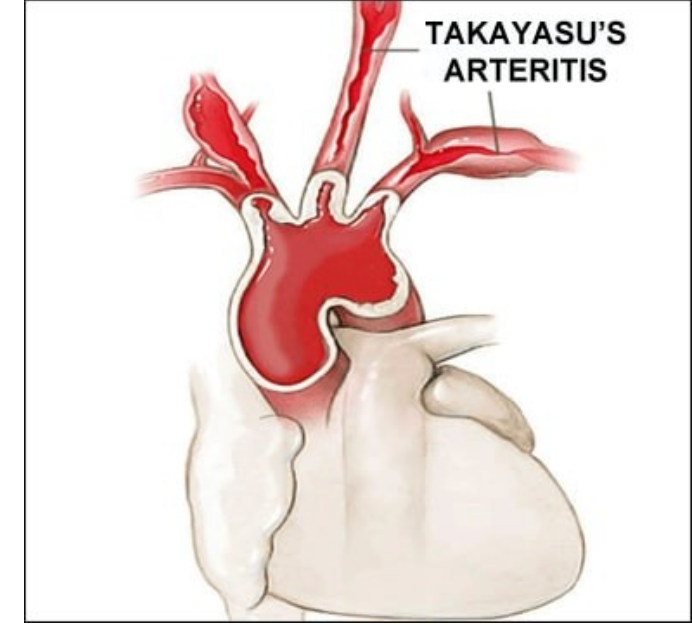
- **Hughes-Stovin sendromu:**Bu hastalarda tekrarlayan oral aft ve genital ülser olmaz, fakat Behçet Hastalığı ile benzer vasküler lezyonlar mevcuttur.
- BT anjiyografi ile hem parankim hem damar lümeni ve duvarı hakkında bilgi edinilebildiği için günlük pratikte tanı için çoğunlukla kullanılmaktadır.
- Selektif anjiyografi vasküler hastalıklarda altın standart olmasına rağmen kateterizasyon gerektirmekte ve BH pulmoner arter tutulumunda fragil damar duvarı varlığında zararlı olabileceği, parankimal değişiklikleri gösterme şansı olmadığı için ilk tercih değildir.

BEHÇET HASTALIĞI

- BH pulmoner arter tutulum tedavisinin temeli immünsüpresif tedavidir.
- Yüksek doz steroid ve aylık siklofosfamid ile indüksiyon tedavisi planlanmalı, azathiopirin ile de idame tedavisi devam ettirilmelidir.
- Refrakter vakalarda monoklonal TNF-alfa blokerlerinin (infiximab ve adalimumab) başarılı olarak kullanıldığı vaka serileri de mevcuttur.
- Kanama riski yüksek olan hastalarda embolizasyon tedavi seçeneklerinden biridir.
- Cerrahi ya da girişimsel işlem gereken vakalarda ideal olan işlem öncesi immünsüpresif tedavi ile inflamasyonun kontrol altına alınmasıdır. Bu yaklaşım komplikasyonların önlenmesi ve lezyonun yeniden oluşmasını engellemek için gereklidir.

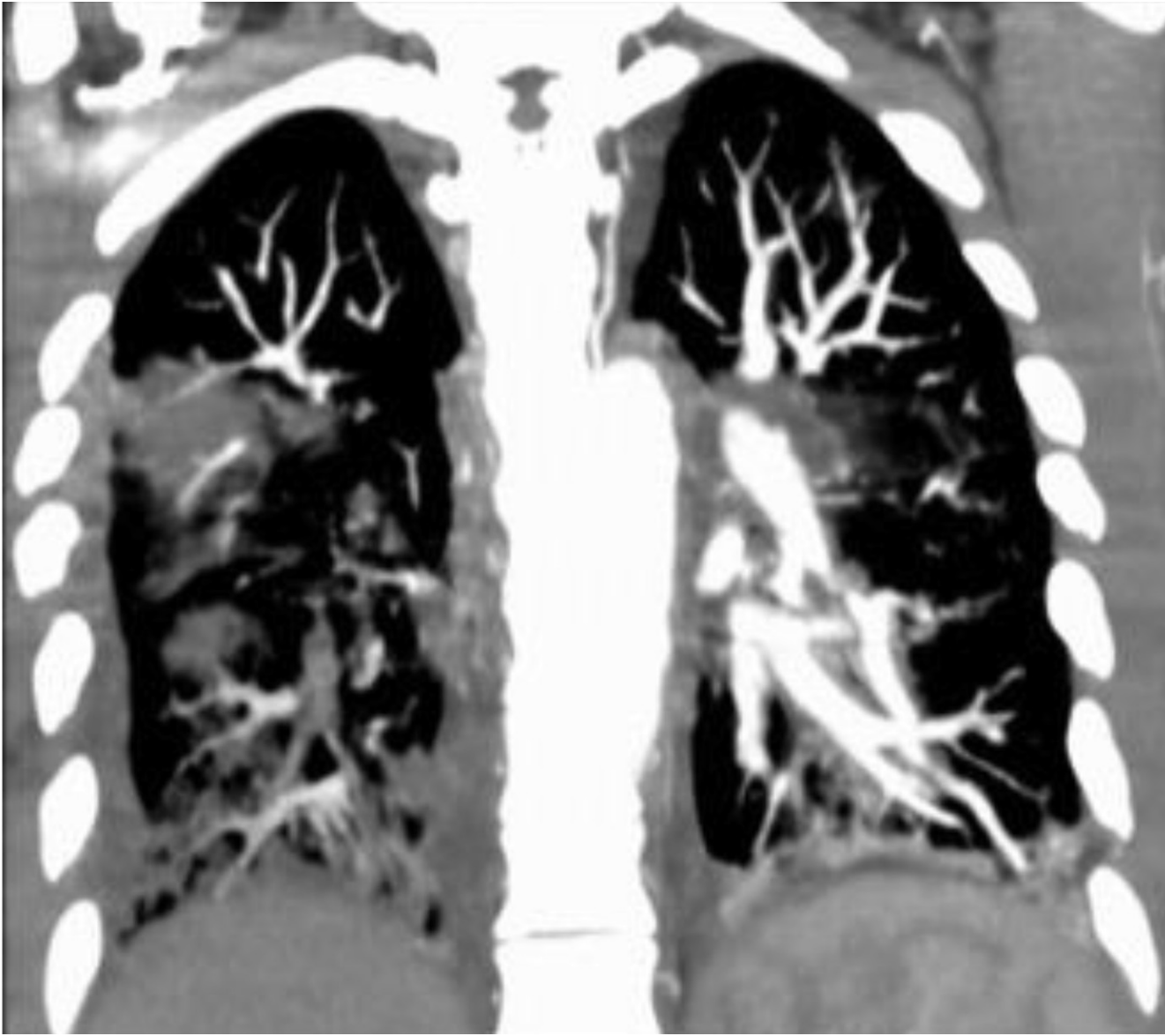
TAKAYASU ARTERİTİ

- Takayasu arteriti kronik granülomatöz büyük damar vaskülitidir.
- Takayasu arteriti en sık 40 yaş altı kadınları etkilemektedir.
- En sık aort ve dallarını, özellikle subklavian, kommon karotid ve internal karotid arterleri etkilemesine rağmen koroner arter, mezenterik arter, renal arter ve pulmoner arter gibi diğer büyük ve orta çaplı damarları da etkileyebilir.
- Etkilediği damar duvarında kalınlaşma, stenoz, bazen anevrizmaya yol açar.

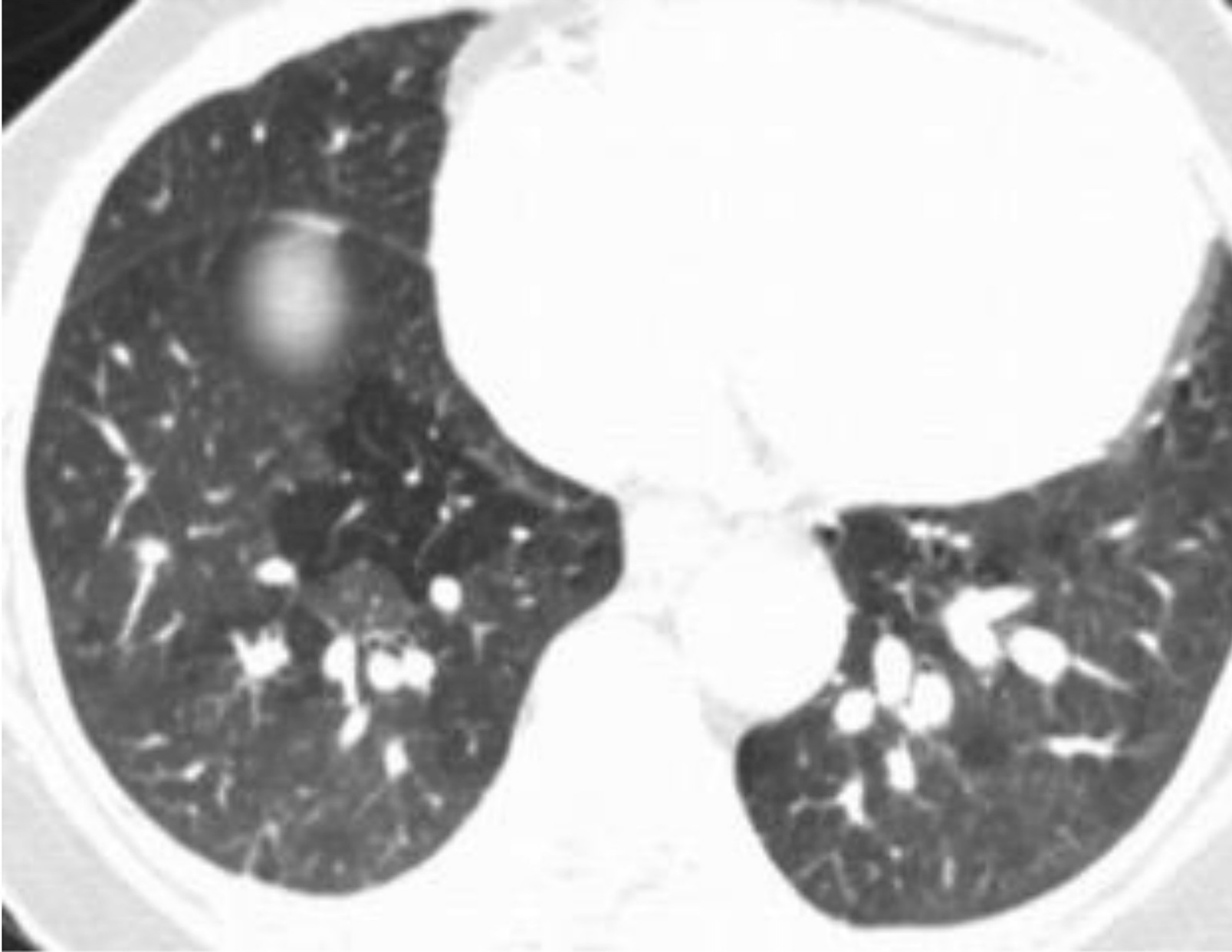


TAKAYASU ARTERİTİ

- İnflamatuvar fazı sistemik ve vasküler inflamasyona bağlı nedeni bilinmeyen ateş, yorgunluk, kilo kaybı, karotidini, göğüs ve sırt ağrısı görölür.
- Oklüzyon fazı ise aralıklı klaudikasyon, üst ekstremitte arterlerinde üfürüm, azalmış ya da kaybolmuş nabız gibi semptomlara yol açar.
- BT (bilgisayarlı tomografi)/ MRG (manyetik rezonans görüntüleme) anjiyografiler, doppler ultrasonografi ve seçilmiş vakalarda PET (pozitron emisyon tomografi) tanı ve takipte kullanılmalıdır.



Hem vaskülit hem de PAH'ı yansıtan genişlemiş sol taraflı PA dallarının duvar kalınlaşması ve güçlenmesi. Sağ akciğerde yamalı pulmoner enfarktlarla birlikte birkaç sağ taraflı PA dalında nonopasifikasyon.



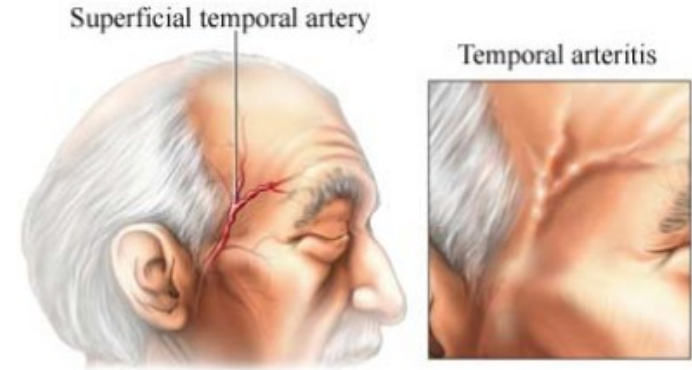
TA'lı bir hastada BT anjiyografide vasküler stenoza bağlı **fokal oligemi** ve PAH'ı yansıtan **genişlemiş segmental PA dalları** görülüyor.

Takayasu Arteriti -TEDAVİ

- Tedavisi öncelikle glukokortikoidlerle immünosupresyondan oluşur.
- İnfliksimab sağkalımı iyileştirdiğini ve hastalık alevlenmelerini ve organ hasarını azalttığını göstermektedir.
- İnterlökin 6'yı hedefleyen tosilizumab ile tedavinin de faydalı olduğu bildirilmiştir ve nükseden hastalığı olan hastalar için önerilmektedir.
- Ayrıca, küçük vaka serilerinde rituksimab ile faydalı etkiler bildirilmiştir.
- Vasküler bypas veya stentleme prosedürleri şiddetli hastalıkta faydalı olabilir, ancak uzun vadeli faydaları belirsizliğini korumaktadır.

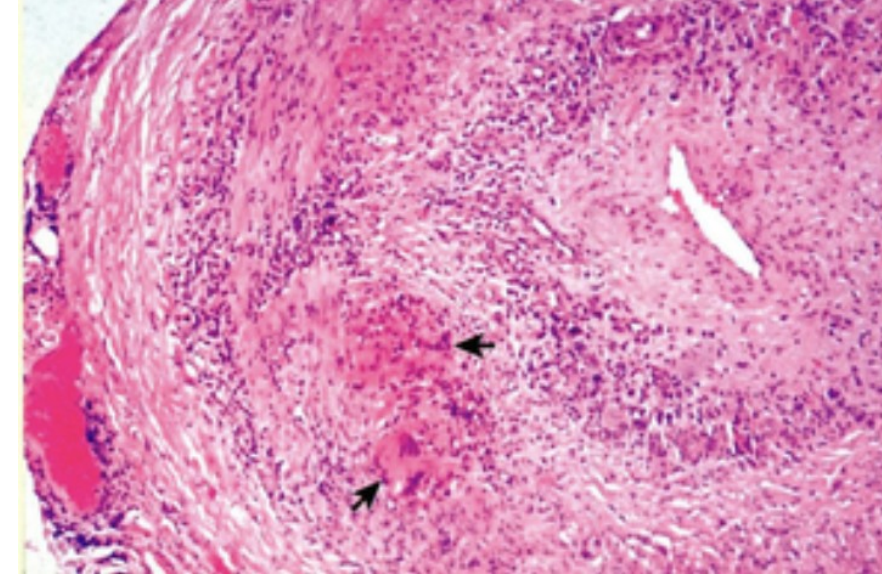
DEV HÜCRELİ (TEMPORAL) ARTERİT

- İleri yaş erişkinlerde görülen, öncelikle temporal arteri tutan bir hastalıktır.
- Üst ve alt solunum yolu tutulumu oldukça nadirdir.
- Akciğerde nodüller, interstisyel opasiteler ve plevral efüzyon izlenir. Pulmoner trunkus, ana pulmoner arterler ve büyük-orta çaplı intrapulmoner elastik arterler tutulabilir.
- Parankim inflamasyonu yoktur.



DEV HÜCRELİ (TEMPORAL) ARTERİT

- Media ve adventisiyada dev hücrelerin eşlik ettiği kronik inflamasyon vardır. Fokal fibrinoid nekroz olabilir.
- Tedavide ana ilaç kortikosteroidlerdir. Ayrıca tedavide metotreksat, siklofosfomid ve tosilizumab kullanılabilir.
- Önerilen doz 40-60mg/gün prednizon olup, komplike olgularda pulse steroid uygulanabilir.



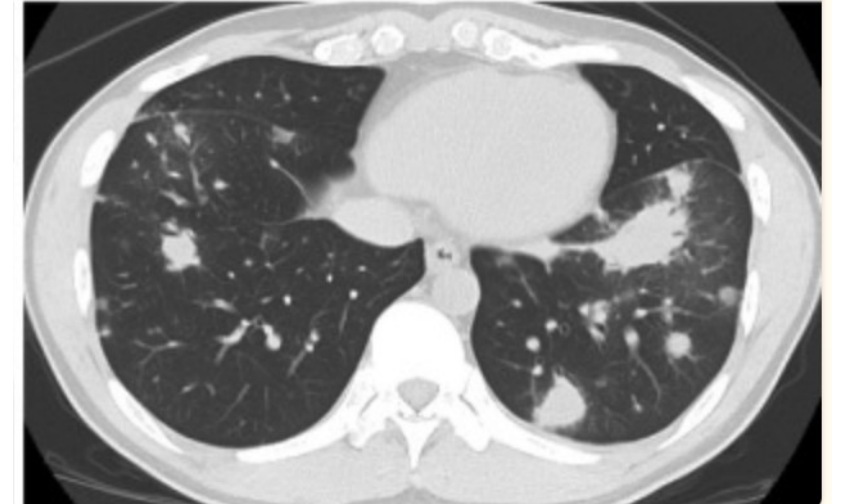
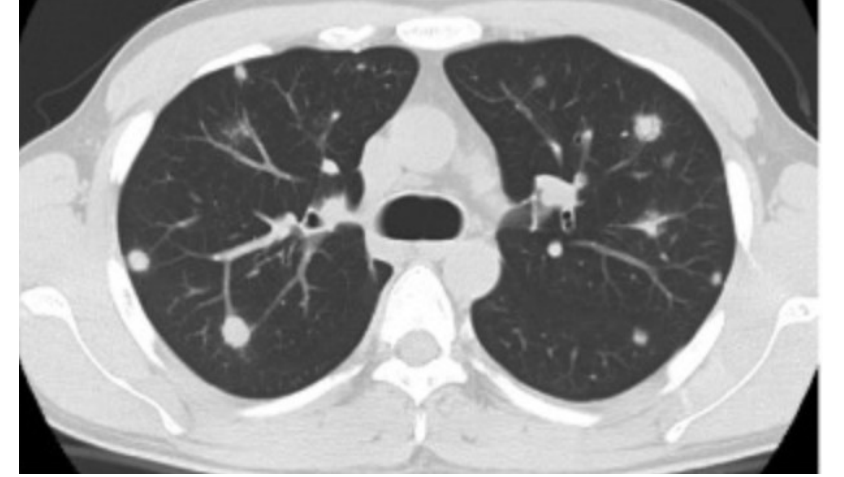
Tunica mediada dev hücre görünümü

NEKROTİZAN SARKOİD GRANÜLOMATOZİS (NSG)

- Primer olarak akciğeri tutan, ender görülen ve etyolojisi net olmayan bir granülomatöz hastalıktır.Sarkoidozis varyantı olup olmaması tartışmalıdır.
- Deri, lenf nodları, kemik, karaciğer, trakea ve kemik iliği de tutulabilir.
- Ortalama yaş 50 olup kadınlarda 2 kat fazla görülür.
- Akciğer grafilerinde bilateral multifokal nodüller gözlenir.

NEKROTİZAN SARKOİD GRANÜLOMATOZİS (NSG)

- Sarkoid benzeri granülomlardan oluşan granüломatöz pnömoni + değişen oranlarda nekroz + granüломatöz vaskülit mevcuttur.
- Granüломatöz vaskülit, NSG'de yaygın bir görünüm olup sarkoidozisde görülen vaskülitten farklılık göstermez.
- Granüломlardan oluşan doku kitleleri arterlere bası yaparak infarktüs benzeri nekroz oluşturur



*Subplevral ve peribronkovasküler alanlarda dağılan,
Bilateral multiple nodüller*

POLİARTERİTİS NODOZA(PAN)

- Klasik PAN orta ve küçük damarları tutan bir vaskülitir. Akciğerleri nadiren tutar.
- PAN idiopatik veya hepatit b virüsü, hepatit c virüsü ve hairy cell lösemi gibi ikincil bir nedene bağlı olabilir.
- Genel semptomlar cilt, böbrek, periferik sinir tutulumu görülür. Olguların %70inde mononöritis multipleks eşlik eder.

POLİARTERİTİS NODOZA(PAN)

- Akciğer tutulumunda bronşiyal arter anevrizmaları görülür. Nadiren rüptür ve hemoptizi gelişir.
- Viral hepatiti olmayan hastalarda glukokortikoid tek başına yeterli olabilir.
- Viral etken nedenliyse etkene yönelik antiviral tedavi sonrası immunsupresif ajanlar kullanılmalıdır.

ANTİ GLOMERULER BAZAL MEMBRAN HASTALIĞI (GOOD PASTURE)

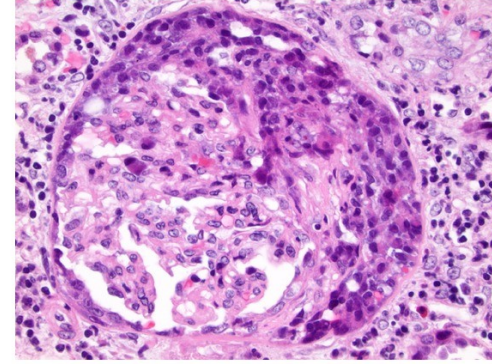
- Glomerüller ve ya pulmoner kapillerleri etkileyen, bazal membranda antibazal membran otoantikörlerin birikimi ile karakterizedir.
- Hastalık, alveolar hemoraji ve glomerülonefrit varlığı ile seyreder.
- Otoantikörler, bazal membran tip-4 kollageninin $\alpha 3$ zincirinin NC1-domainine karşı gelişmektedir.
- Sadece böbrek ve akciğerdeki bazal membranda bulunan bu epitopa karşı otoantikör gelişmektedir.

ANTİ GLOMERULER BAZAL MEMBRAN HASTALIĞI

- Diffüz alveolar hemoraji sık görülür, ek inhalasyon hasarı ve özellikle sigara kullanımının hastalığın pulmoner tutulumunun gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.
- Renal hastalık olmaksızın pulmoner hemoraji nadir görülür.

ANTİ GLOMERULER BAZAL MEMBRAN HASTALIĞI

- Dolaşan anti-gbm antikorlarının serumda tayini, uygun klinik ve radyolojik bulgularla değerlendirildiğinde tanıyı kolaylaştırabilmektedir.
- Kesin tanı, böbrek ve akciğerde lineer depositlerin görülmesine dayanır.
- Histopatolojik inceleme için biyopsi akciğere göre daha kolay ulaşılabilir olması açısından sıklıkla böbrekten alınır.
- Erken immunsupresif tedavi ve plazma değişimi, tedavi başarısında anahtardır.



ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU

- Antifosfolipid sendromu, antikardiyolipin veya lupus antikoagülanı gibi antifosfolipid antikörlerin varlığı, arteriyel ve venöz tromboz, tekrarlayan düşüklükler ile tanımlanmıştır.
- Antifosfolipid sendrom; otomimmün hastalık malignite, ilaç maruziyetine bağlı gelişirse sekonder; bu durumların yokluğu halinde gelişirse primer olarak adlandırılır.
- Hiperkoagülabite; pulmoner emboli ve infarkta, mikrotrombüslere sonuç olarak da pulmoner hipertansiyona neden olabilir.

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU

- Ayrıca öksürük, ateş, dispne ve bilateral pulmoner infiltratlar ile prezente olan diffüz alveolar hemoraji de görülebilir.
- Pulmoner kapillerit ve mikrotrombüslere bağlı doku nekrozu, antifosfolipid sendromunda alveolar hemoraji nedenlerindedir.

ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU

- SLE gibi antifosfolipid sendromunda görülen kapillerit de immun kompleks aracılıdır.
- Çoğu hasta glukokortikoidlere yanıt verir.
- Alveolar hemoraji etyolojisinde rol alabilecek tromboz ve kapillerit birlikteliği tedavide ikilem oluşturmaktadır, hemorajinin kontrolü için antikoagülan kullanımına ara verilmesi gerekebilmektedir.
- İmmunsupresif tedaviye ek olarak erken plazma değişimi, özellikle alveolar hemorajili olgularda uygulanabilmektedir.

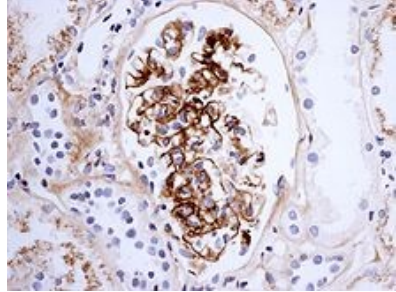
IGA VASKÜLİTİ (HENOCH-SCHÖNLEİN)

- Hastalık antiglomerüler bazal membran (GBM) hastalığı olan bir hastanın böbrek biyopsisinde IgG anti-GBM antikörlerinin fiksasyonuna bağlı olarak glomerüler bazal membranın lineer immünofloresansı görülür.
- Ağırıklı olarak çocukları ve genç yetişkinleri etkileyen bu hastalık ateş, purpura, büyük eklem artraljileri ve artrit, gastrointestinal semptomlar ve genellikle kendi kendini sınırlayan hafif proliferatif ve nekrotizan glomerülonefrit ile kendini gösterir.



IGA VASKÜLİTİ (HENOCH-SCHÖNLEİN)

- Tanı, deri veya böbrek biyopsilerinde tespit edilen karakteristik IgA birikimlerine dayanır. IgA vaskülitinde akciğer bulguları nadirdir.
- Pulmoner kapiller duvarlar boyunca, cilt damarlarında ve etkilenen böbreklerin glomerüllerinde bulunanlara benzer IgA birikintileri, IgA vaskülitinin patognomonik özellikleridir ve doğrudan immünofloresan ile tespit edilebilir.
- Diffüz alveolar hemoraji IgA vaskülitli hastalarda birkaç ölümün nedeni olarak bildirilmiştir; bu nedenle IgA vaskülitinde varlığı agresif immünosupresif tedaviyi gerektirmelidir.

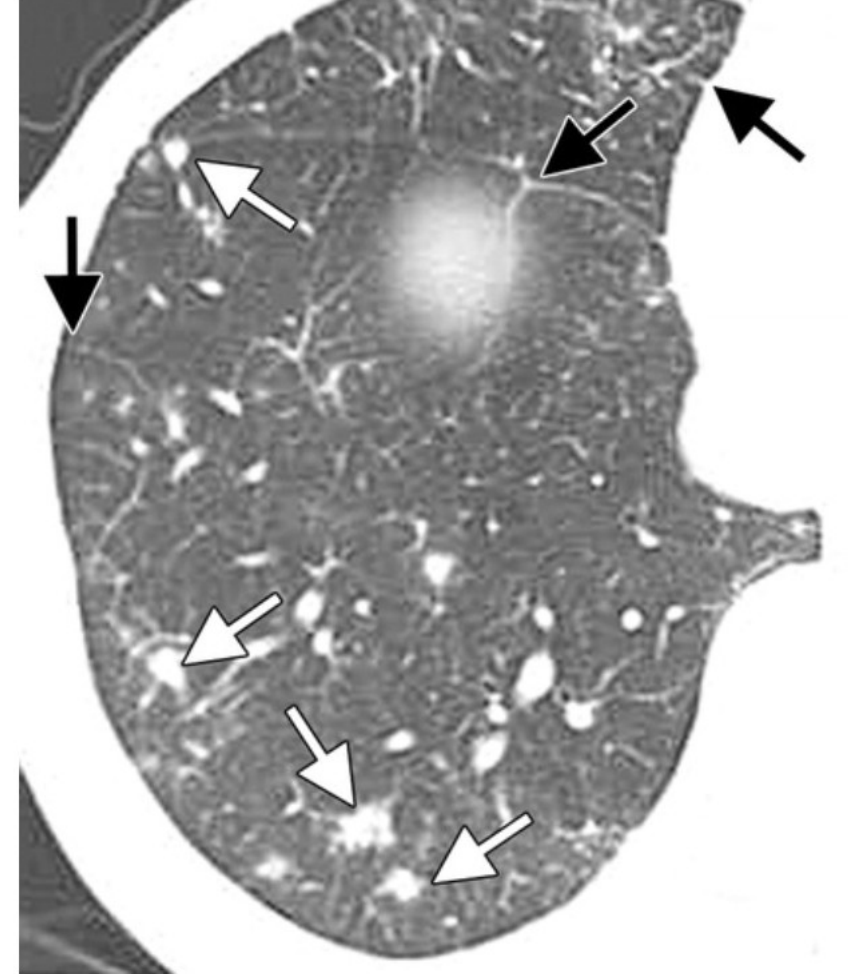


IgG4 ile ilişkili hastalık

- Etkilenen organda IgG4 işaretli plazma hücre infiltrasyonu ve serumda artmış IgG4 seviyeleri ile karakterize sistemik fibroinflamatuvar bir hastalıktır.
- Hastaların çoğu asemptomatiktir. Hastalarda ksrk, göğüs ağrısı ve nefes darlığı Őikayetleri görülebilir. Serum IgG4 yüksekliği sıklıkla saptanır.
- Histopatolojik incelemede IgG4 işaretli plazma hücrelerinde artış ve fibrozis karakteristik bulgularıdır.
- IgG4 ilişkili akciğer hastalığı tanısı için klinik, laboratuvar ve histolojik bulgular birlikte değerlendirilmelidir.

IgG4 ile ilişkili hastalık

- Radyolojik olarak, IgG4 ile ilişkili akciğer lezyonları; nodüller, yuvarlak şekilli buzlu cam opasiteleri, alveolar interstisyel ve bronkovasküler kalınlaşmalar şeklinde görülür.
- Tedavide temel unsur kortikosteroidlerdir. Tedaviye yanıt oranı %90'ı bulabilmektedir.



İnterlobüler septal kalınlaşma
Multiple nodül



Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated interstitial lung disease: a review

Suha Kadura  and Ganesh Raghu

Dept of Medicine, Center for Interstitial Lung Diseases, University of Washington, Seattle, WA, USA.

Corresponding author: Ganesh Raghu (graghu@uw.edu)

- ANCA-ILD'nin histolojik ve radyografik özellikleri en sık olarak olağan interstisyel pnömoni veya spesifik olmayan interstisyel pnömoni paternlerini ortaya çıkarır, ancak bronşiyolit gibi diğer atipik özellikler tanımlanmıştır.
- İdiyopatik interstisyel pnömoni ile başvuran hastalarda başlangıç değerlendirmesi olarak ANCA testinin yapılması bu hastalarda erken teşhis ve tedavi planlanması açısından önemlidir.
- ANCA-ILD'nin önerilen tedavisi immünosüpresyon ve/veya antifibrotik ajanları içerir, ancak bu tedavilerin kullanımını kanıtlamak için destekleyici verilere ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynakça

- Agustin, Michael & Yamamoto, Michele & Cabrera, Felix & Eusebio, Ricardo. (2018). Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Vaping. Case Reports in Pulmonology. 2018. 1-3. 10.1155/2018/9724530.
- Trawis WD, Colby TV, Koss MN, et al. Atlas of nontumor pathology. Nonneoplastic Disease of the Lower Resp Tract 2002:233-64.
- Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. J Am Soc Nephrol 2013;22:587-8.
- Gomez-Gomez A, Martinez-Martinez MU, Cuevas-Orta E, et al. Pulmonary manifestations of granulomatosis with polyangiitis. Rheumatol Clin 2014;10:288-93.
- Agard C, Mouthon I, Mahr A, et al. Microscopic polyangiitis and polyarteritis nodosa: how and when do they start? Arthritis Rheum 2003;49:709-15.
- Suster S, Moran CS. Akciğer biyopsilerinin yorumu: Akciğerin vaskülitleri ve hemorajik bozuklukları. Dizbay Sak S (ed). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2015: 65-85.

TEŐEKKÜRLER

