

ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKOR (ANCA) POZİTİF VASKÜLİTLER

Prof. Dr. Gökhan KESEK

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

“Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikor” (ANCA) pozitif vaskülitler, küçük çaplı damar vaskülitlerinin önemli bir alt grubunu oluşturur. Vaskülitlerin sınıflandırılması konusunda halen bir görüş birliği olmamakla birlikte, 1994’te Chapel Hill Uzlaşma Konferansı’nda, sık görülen vaskülit tiplerinin tanımlamaları yapılmış ve vaskülitler etkiledikleri damar tipi ve çapına göre büyük, orta ve küçük çaplı damar vaskülitleri olarak üç ana grupta sınıflandırılmışlardır. ¹ Bu sınıflandırmaya göre, küçük damar vaskülitleri adı altında altı farklı vaskülit tipi yerleştirilmiştir (Tablo-1). Bu altı farklı küçük damar vaskülitinin ilk üç tanesi olan **Wegener Granulomatozu (WG)**, **Mikroskobik Polianjiit (MPA)** ve **Churg-Strauss Sendromu (C-SS)**,

bu derlemede tartışılacak olan ANCA pozitif vaskülitleri oluşturmaktadır.

Küçük damar vaskülitlerinde, arteriyol, venül ve kapiller gibi küçük damarlar ön planda tutulurken, bazen ek olarak orta çaplı arterlerin etkilenmesi de söz konusu olabilir. ANCA pozitif vaskülitlerin, ANCA pozitifliği dışında, benzer klinik özellikleri de vardır. Bunlar, özellikle renal ve pulmoner tutuluşla seyreden, prognozları ciddi ve tedavileri benzer olan vaskülitlerdir. ² Bu derlemede öncelikle, bu grup vaskülitlere adını veren ANCA’lar ile ilgili kısa bilgi verilecek ve ardından ANCA’ların patogenezdaki rolleri üzerinde durulacaktır. Ardından, grubun üyeleri olan WG, MPA ve C-SS hakkında bilgi verilecek;

Tablo-1: Chapel Hill Uzlaşma Konferansında Adlandırılan Küçük Damar Vaskülitleri ve Tanımları

Wegener granülomatozu (WG)	Solunum yollarının granülomatöz inflamasyonu ve küçük ve orta çaplı damarların (kapiller, venül, arteriyol ve arter) nekrotizan vaskülit. Nekrotizan glomerülonefrit siktir.
Churg-Strauss sendromu (C-SS)	Astma ve eozinofilinin eşlik ettiği, solunum yollarını tutan, eozinofilden zengin granülomatöz inflamasyon ve küçük ve orta çaplı damarları etkileyen nekrotizan vaskülit.
Mikroskobik polianjiit (MPA)	Küçük damarları (kapiller, venül veya arteriyol) etkileyen, immün birikimin olmadığı veya çok az olduğu nekrotizan vaskülit.
Henoch-Schönlein purpurası (HSP)	Küçük damarları (kapiller, venül veya arteriyol) etkileyen, IgA’dan yoğun immün birikimin olduğu vaskülit. Tipik olarak deri, bağırsak ve glomerüller tutulur, artralji veya artrit hastalığa eşlik eder.
Esansiyel kriyoglobülinemik vaskülit (EKV)	Kriyoglobülineminin eşlik ettiği, kriyoglobülin immün birikiminin olduğu ve küçük damarların (kapiller, venül veya arteriyol) etkilendiği vaskülit. Sıklıkla deri ve glomerüller tutulur.
Derinin lökositoklastik vaskülit	Sistemik vaskülit veya glomerülonefritin eşlik etmediği, yalnız derinin tutulduğu lökositoklastik anjiit.

kısaca pulmono-renal sendromlardan bahsedilecek ve en sonunda ANCA-pozitif vaskülitlerin tedavi prensipleri özetlenecektir.

“ANTI-NÖTROFİL SİTOPLAZMİK

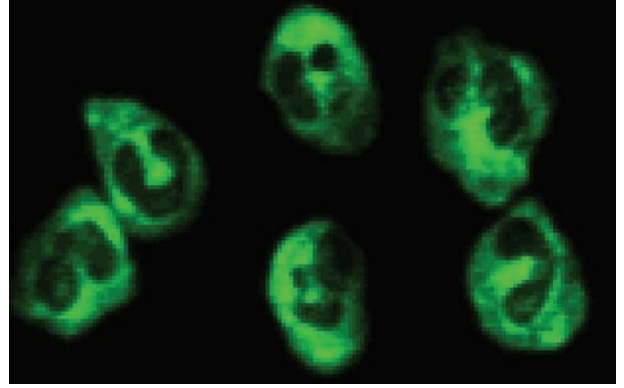
ANTİKOR” (ANCA) NEDİR?

Nötrofillerin, monositlerin ve olgunlaşmamış makrofajların primer granüllerindeki serin proteinaz III (PR3) ve miyeloperoksidaz (MPO) gibi çok sayıda lizozomal enzime karşı oluşmuş antikörlara, “Anti-Nötrofil Sitoplazmik Antikör” (ANCA) adı verilir.³⁻⁶

ANCA, klasik olarak indirekt immünfloresan (IIF) yöntemle bakılır. Bu teknikte hedef antijen olarak donörlerden elde edilen normal nötrofiller kullanılır. Normal nötrofiller cam tabakalar üzerine kaplanır ve etanol ile fikse edilir (sabitlenir). Test edilecek hasta serumu sulandırılarak, nötrofil kaplı cam tabaka üstüne eklenir. Sonraki basamakta ortama eklenen ikinci antikör, floresanla konjügedir. Bunun amacı, hasta serumunda antijene (nötrofillere) bağlanan antikörlar varsa, floresan mikroskopuyla bakıldığında, bunların görüntülenmesidir. Nötrofillerin etanol ile tespit edildiği IIF boyanma örneğine göre; **difüz sitoplazmik (cANCA)**, **perinükleer (pANCA)** ve **atipik (aANCA)** olmak üzere üç farklı ANCA tipi tanımlanır.^{6,7} Ancak ANCA tipi dışında, antinükleer antikörlar olduğu gibi, hasta serumunun hangi dilüsyonunda (sulandırmada) ANCA pozitif olduğu da mutlaka belirtilmelidir.⁷ (Resim-1 ve 2).

cANCA: Vaskülitlerin tanısında daha değerli olan ANCA tipidir. Özellikle WG tanısında özgülüğü ve duyarlılığı çok yüksektir. cANCA için tanımlanmış hedef antijen 29 kD ağırlıkta bir serin proteaz’dır. Proteinaz III (PR3) olarak da bilinen bu hedef antijen, zayıf katyonik yapıda, stabil bir otoantijendir ve etanol fiksasyonu sırasında herhangi bir noktaya göç etmeyip yerini korur. Nötrofil sitoplazmasında yaygın olarak bulunduğu için, cANCA varlığında, IIF bakıda tüm sitoplazmada yaygın boyanma olacaktır. IIF bakıda saptanan cANCA görünümünün gerçekten PR3’e karşı antikörlara bağlı olduğunu doğrulamak için, ELISA (Enzyme-Linked Immün Sorbent Assay) veya benzeri bir teknikle, hasta serumunda anti-PR3 antikörlara bakılabilir.^{6,7}

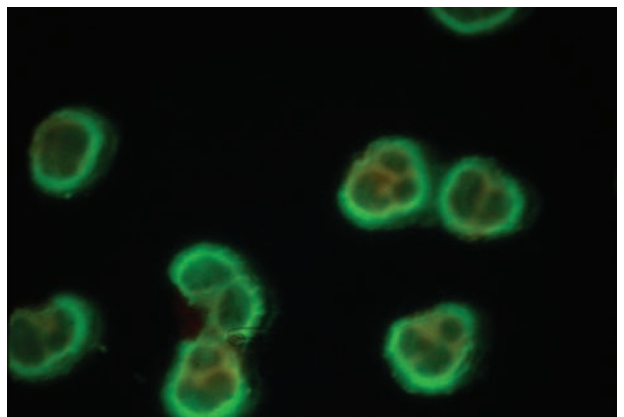
pANCA: Başlıca MPO’ya bağlanan antikörları tanımlar. ANCA testi sırasında, nötrofilleri tespit için kullanılan alkolden PR3 etkilenmediği halde, MPO gibi katyonik yapıdaki antijenler, negatif yüklü çekirdeğin sınırlarına göç eder. Bu nedenle, MPO’ya karşı



Şekil-1: Immünofloresan bakıda cANCA örneği

antikörların (pANCA’nın) varlığında, IIF bakıda perinükleer yerleşimde boyanma görülür. pANCA, bazen periferik tip antinükleer antikör (ANA) pozitifliği ile karışabilir. Romatoloji pratiğinde zaman zaman karşılaşılabilen bu problemin çözümü, nötrofillerin alkol yerine, formaldehitte tespit edilerek, ANCA bakısının tekrarlanmasıdır. Perinükleer boyanmadan pANCA sorumluyorsa, sitoplazmik boyanma örneği ortaya çıkacaktır; periferik ANA sorumluyorsa perinükleer boyanma sürecektir. IIF bakıda saptanan pANCA görünümünün gerçekten MPO’ya karşı antikörlara bağlı olup olmadığını anlamının daha güvenilir bir yolu daha vardır. Bunun için, PR3 antikörların saptanmasında olduğu gibi, ELISA veya benzeri bir teknikle, hasta serumunda anti-MPO antikörlar bakılabilir.^{6,7}

Anti-MPO antikörlar dışında, nötrofil sitoplazmasındaki elastaz, katepsin G, laktoferrin, lizozim ve azurosidin gibi antijenlere bağlanabilen otoantikörlar da, IIF bakıda pANCA görünümüne neden olabi-



Şekil-2: Immünofloresan bakıda pANCA örneği

lır. Bu nedenle, IIF bakıda pANCA görünümü olan bir hastada, ELISA ile anti-MPO antikor pozitifliğinin doğrulanması çok önemlidir. Çünkü, anti-MPO dışında, pANCA görünümü yapan antikorların klinik özgüllüğü azdır ve bunlar genelde vaskülit-dışı patolojilerde pozitifdir. ^{6,7}

pANCA, özgüllüğü yüksek, fakat duyarlılığı düşük bir ANCA'dır. C-SS ve MPA gibi sistemik nekrotizan vaskülitler dışında, çeşitli glomerulonefritlerde, inflamatuvar bağırsak ve karaciğer hastalıklarında, çeşitli bağ dokusu hastalıklarında, romatoid vaskülitte ve kronik enfeksiyonlarda görülebilir. Tüm laboratuvar göstergelerinde olduğu gibi, ANCA sonuçları da, klinik bulgular eşliğinde değerlendirilmelidir. ^{6,7}

aANCA: IIF bakıda cANCA ile pANCA arasında tam ayırım yapılamayan atipik örnekler için kullanılan bir terminolojidir. Diğer bir anlatımla, klasik cANCA veya pANCA görünümüne uymayan IIF boyanmaları için aANCA tanımı kullanılır. Bu tip örnekler için xANCA tanımını kullanan yazarlar da vardır. aANCA görüntüsü, çok sayıda nükleer, sitozolik ve granüler otoantijenlere reaktivite nedeniyle ortaya çıkar. Burada hedef antijenler, PR3 veya MPO değil; katepsin G, elastaz ve laktoferrin gibi antijenlerdir. aANCA boyanma örneği yangısal bağırsak ve karaciğer hastalıklarında, çeşitli bağ doku hastalıklarında, romatoid vaskülitte, Felty sendromunda ve kronik enfeksiyonlarda görülebilir. ^{6,7}

PR3 ve MPO gibi klasik antijenler dışında, ANCA'ların hedefi olarak tanımlanmış diğer bazı antijenler de vardır. Bu antijenler, "bakterisidal geçirgenlik artırıcı protein (BPI)" veya "insan lizozomal asosiy membran protein-2 (h-lamp-2)" olarak tanımlanmıştır. BPI'nin diğer adı "katyonik antimikrobiyal protein"dir. WG'nda bazı ANCA'ların bu antijenlere bağlandıkları gösterilmiştir. PR3 ve MPO dışındaki antijenlere bağlanan ANCA'ları, "nötrofil-spesifik otoantikorlar" olarak adlandıran yazarlar da vardır. ^{6,7}

ANCA'LARIN ÖNEMİ VE GÜNLÜK UYGULAMADA ANCA İLE İLGİLİ SORUNLAR NELERDİR?

ANCA'lar tüm sistemik vaskülitlerde değil, yalnızca küçük damar vaskülitlerinin bir alt grubunda görülür. Bu nedenle ANCA pozitifliği, hem sistemik vaskülitlerin sınıflandırılmasında, hem de WG, MPA ve C-SS ile sıkı bir birliktelik gösterdiği için, bu vas-

külitlerin laboratuvar tanısında önemlidir. Gerçekten de, ANCA'lar adı geçen bu üç küçük damar vaskülitinin serolojik göstergesidir. Örneğin, WG tanısında, serumda cANCA pozitifliğinin duyarlılığı ve özgüllüğü oldukça yüksektir. cANCA pozitifliği, aktif sınırlı WG'unda %70-80, aktif jeneralize WG'unda %84-99 civarındadır. ^{3,5,8,9}

Vaskülitlerin sınıflandırılması ve tanısındaki önemleri dışında, ANCA'lar bu grup vaskülitlerin patogenezinde de doğrudan rol oynarlar. Yani, ANCA-pozitif vaskülitlerdeki ANCA pozitifliği basit bir birliktelik değildir. ¹⁰

Son olarak, ANCA titresinin, tartışmalı olmakla birlikte, hastalık aktivitesini yansıttığı şeklinde görüşler de vardır. Remisyondaki bir WG olgusunda, cANCA'nın pozitifleşmesi veya titresinin artışı, yaklaşan klinik aktivasyonun habercisi olabilir. ^{11,12}

ANCA'ların laboratuvar ortamında tanınmasında ve yorumlanmasında çeşitli sorunlar vardır. ^{3,8,9} Her şeyden önce ANCA hedef antijenlerinin çok fazla sayıda olması önemli bir sorundur. Ne yazık ki, tanı amacıyla kullanılan ticari kitler de standardize değildir ve performansları birbirinden oldukça farklıdır. ANCA bakısında kullanılan yöntem iyi standardize olmalı ve uluslararası komiteler tarafından belirlenen kılavuz kurallara mutlaka uyulmalıdır. Yalancı pozitif ANCA sonuçlarını önlemek için, ANCA bakısında IIF yöntemi yanında, mutlaka ELISA veya benzeri bir teknikle serumda PR3 ve/veya MPO gibi otoantikorları da aranmalıdır. Diğer bir anlatımla, IIF yöntemi ile ELISA mutlaka kombine edilmelidir. Kombine kullanımda, ANCA'nın ANCA-pozitif vaskülit tanısında hem özgüllüğü, hem de duyarlılığı belirgin olarak artmaktadır. WG'nda yalnızca cANCA'nın duyarlılığı %64, yalnızca anti-PR3 antikorunun duyarlılığı %66 iken, ikisinin kombine kullanımının duyarlılığı %73'tür. MPA'te de; yalnızca pANCA'nın duyarlılığı %58, yalnızca anti-MPO antikorunun duyarlılığı %58 iken, ikisinin kombine kullanımının duyarlılığı %68'dir. Kombine kullanımda özgüllük ise, hem WG'nda, hem de MPA'te %99'dur. ^{3,8,9}

Kombine kullanımda, önce hangi testin yapılacağı konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Önce ELISA ile tarama yapıp, pozitif çıkan olgularda IIF ile doğrulama yapılması gerektiğini söyleyen gruplar olduğu gibi, bunun tersini öneren gruplar da vardır. Kuşkusuz, önce ELISA yapılması, laboratuvarda iş gücünden önemli ölçüde kazanım yapılması demektir; çünkü IIF ile ANCA bakısı daha zaman alıcıdır ve daha çok eğitim ve deneyim gerektirir. ^{3,8,9}

Bu arada klinisyenlere de önemli bir görev düşmektedir. Laboratuardan ANCA istemi, her hastadan değil, gerçekten sistemik küçük damar vaskülitü kuşkusunu olan hastalardan yapılmalıdır. Çünkü, ANCA-pozitif vaskülitler toplumda nadir görülen (yıllık insidans kabaca milyonda 9. 5) hastalıklardır. Eğer ANCA testi istenen olguların çok büyük bir çoğunluğu, vaskülit kliniği olmayan olgular olursa, bu durumda çok sayıda yalancı pozitif sonuçla karşılaşılabilir. Bunun nedeni, ANCA-pozitif vaskülit olma olasılığı düşük olan bir hasta grubunda ANCA testinin istenmesidir. Buna düşük pretest olasılığı (low pretest probability) denir. Bu nedenle, yalancı ANCA pozitifliğini azaltmak için, klinisyenler, klinik olarak sistemik vaskülit düşündükleri (yani pretest olasılığı yüksek) hastalardan ANCA isteği yapmalıdır. Bunun ne kadar önemli olduğu çeşitli çalışmalarda net olarak gösterilmiştir. ^{3, 8, 9}

Klinik olarak ANCA-pozitif vaskülit düşünülmeyen bir olguda, IIF ile ANCA pozitifliği saptanırsa, ANCA pozitifliği yapabilen vaskülit-dışı durumlar akla gelmelidir. Örneğin, yangısal bağırsak hastalıklarında, hepatobiliyer hastalıklarda, tüberküloz (TB) gibi kronik enfeksiyonlarda ve propiltiyourasil, metimazol, minosiklin ve hidralazin gibi bazı ilaçların kullanımında da pANCA pozitifliği görülebilir. ^{13, 14} İlaçlara bağlı pANCA pozitifliği, anti-MPO, anti-elastaz veya antilaktoferrin antikörlerine bağlı olabilir. Propiltiyourasil kullanımına bağlı anti-PR3 antikörleri de bildirilmiştir. ¹⁴

Literatürde özellikle, TB ve ANCA birlikteliği de vurgulanmaktadır. Bir çalışmada, TB tanılı 45 hastanın 15'inde serumda PR3 ANCA ve 3 tanesinde MPO ANCA pozitifliği gösterilmiştir. Yazarlar, TB ve WG'unun granülom oluşumu gibi bazı benzerlikler gösterdiğini, ve TB seyrinde sekonder vaskülit gelişmesinin karışıklığı daha da artırabileceğini vur-

gulamışlardır. Özellikle TB'un sık görüldüğü toplumlarda, tipik vaskülit düşünülmeyen olgulardaki ANCA pozitifliğinde, TB olasılığı mutlaka dışlanmalıdır. ^{3, 13}

ANCA'LARIN VASKÜLİT PATOGENEZİNDE ROLÜ

ANCA-pozitif vaskülitlerin patogenezi günümüzde tam olarak bilinmese de, bilinenler şu şekilde özetlenebilir: ^{10, 15, 16}

Enfeksiyonlar veya diğer bazı etkenlerce yerel olarak salınan TNF- α , IL-1 ve IL-8 gibi proinflatuar sitokinlerin etkisiyle, nötrofillerden PR3 veya MPO gibi granül enzimleri salınıp hücre yüzeyine taşınır;

Bu sitokinler aynı zamanda endotel yüzeyinde, LFA-1 ve ICAM-1 gibi, endotel hücre yüzeyi ile nötrofillerin yakın ilişkisini olanaklı kılan, adezyon moleküllerinin yüzey sunumlarına neden olur. İntravasküler olarak nötrofil yüzeyine ANCA'un bağlanması ile nötrofil-endotel hücre etkileşimi başlar ve nötrofillerin degranülasyonu ve toksik oksijen radikalleri salgılanıp doku yıkımı tetiklenir. ^{10, 15, 16}

Görüldüğü gibi ANCA'lar, ANCA ile birlikte olan hastalıklar için gerekli ama yeterli patogenetik faktörler değildirler. Dolaşan ANCA'nın nötrofilleri ve monositleri aktive etmesi için, örneğin bir solunum yolları enfeksiyonu sırasında olduğu gibi, sorumlu mikroorganizmalardan lökosit uyarıcı ürünler veya lökosit uyarıcı sitokinlerin salınması gibi hazırlayıcı sinerjistik bir olayın gerçekleşmesi gerekmektedir. ^{10, 15, 16}

Burada vurgulanmasında yarar olan bir gözlem vardır: ANCA-pozitif vaskülitlerde, serumda dolaşan

Tablo 2: Wegener Granülomatozu Tanı Kriterleri (ACR-1990)¹⁷

Anormal idrar sedimenti (eritrosit silindiri veya büyük büyütmede her sahada 5'den fazla eritrosit)
Akciğer grafisinde anormal bulgular (nodüller, kaviteler veya fiks infiltrasyonlar)
Oral ülser veya nazal akıntı
Biyopside granülatöz yangı

WG tanısı için 2 veya daha fazla kriterin varlığı aranır; duyarlılığı %88.2, özgüllüğü ise %92'dir.

veya dokularda birikmiş immün kompleks (İK)'ler pek görülmez. Diğer bir anlatımla, ANCA'lar ve İK'ler ters orantılı bir ilişki göstermektedir. Gerçekten de, ANCA-pozitif vaskülitlerde, böbrek tutuluşu olduğunda, yapılan biyopsi İK'ten fakirdir (pausi-immün kompleks nefriti).^{10, 15, 16}

WEGENER GRANÜLOMATOZU (WG)

İlk kez Klinger tarafından dikkat çekilen, sonra da 1936'da Wegener tarafından ayrıntılı olarak tanımlanan bu patoloji, küçük ve orta çaplı damarları etkileyen sistemik, nekrotizan, granülatöz bir vaskülitir. ACR tarafından, 1990'da tanı özellikleri belirlenen (Tablo-2) bu hastalık; üst hava yolları ve akciğerin nekrotizan granülatöz lezyonları, genellikle "pauci-immune" fokal segmental nekrotizan glomerülonefrit (GN) ve diğer organ patolojilerine de neden olan yaygın bir vaskülit ile karakterizedir. Hastalığın, genelde üst hava yolları lezyonları ile kendini gösteren ve böbrek tutuluşunun olmadığı varsayılan daha sınırlı bir formu da (Limited WG) tanımlanmıştır. Bu olgularda biyopsi yapıldığında, olguların %50'den fazlasında fokal GN olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle, klasik ve sınırlı WG ayrımı yüzeysel kalmakta ve "bu iki form aynı hastalığın klinik spektrumunda değişik uçları gösteriyor" izlenimi doğmaktadır.^{16, 17, 18, 19}

Hastalık her yaşta başlayabilir; kadınlarda ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Hastalık, sıklıkla üst ve alt solunum yollarını ve böbrekleri etkiler. En erken yakınma ve belirtiler ateş, terleme, halsizlik, kilo kaybı gibi konstitusyonel bulgulardır. Ateş, başlangıçta olguların 1/4'ünde vardır. Hastalık gelişim ve seyrinde ise, olguların yarıdan fazlasında tabloya katılabilir. Üst hava yolu tutuluşu en olağan tutuluş olup, başlangıçta olguların %70'inde, tüm hastalık seyrinde ise %90'ında görülür. Bu tutuluşun en sık başlangıç belirtisi, alışılmış tedaviye yanıt vermeyen, inatçı ve sıvı seviyesi göstermeyen sinüzit ve rinit olabilir. Gerçekten de, sinüzit, başlangıçta olguların yarıdan fazlasında, tüm hastalık seyrinde ise %85'inde görülebilir. Sinüs mukozasındaki yangı, kemiği de yıkacak şiddette seyredebilir.^{16, 18}

Üst solunum yolları hastalığı ile ilgili diğer belirtiler; pürülan burun akıntısı, burun mukozasında ülser ve kanama ve otitis mediadır. Burun ve sinüs mukozasındaki inflamasyon kıvırdak dokuda iskemiye ve sonuçta nazal septumda perforasyona ve eyer-bu-

run deformitesine yol açabilir. Otitis media nedeniyle gelişen fasiyal sinir hasarı, fasiyal paraliziye neden olabilir. Sıklıkla subglottik bölgede gelişen trakea inflamasyonu ve skleroz, özellikle çocuklarda stridora ve tehlikeli boyutlarda hava yolu darlığına yol açabilir. WG kliniği özellikle staf aureus enfeksiyonuna bağlı olarak ağırlaşabilir.^{16, 18}

WG'lu olguların %45'inde başlangıçta; pulmoner nodüller, infiltratif gölgeler veya her ikisi birlikte görülebilir. Hastalık süresince olguların %87'sinde akciğer tutuluşu vardır. Akciğer tutuluşu; öksürük, nefes darlığı, hemoptizi ve daha az sıklıkta plöritik ağrı ile, yani özgül olmayan belirtilerle kendini gösterir. Radyolojik akciğer tutuluşlu bazı olgularda, hiçbir solunum yakınması olmayabileceği de unutulmamalıdır. Nodüller, WG'unda en sık görülen ve tipik kabul edilen radyolojik akciğer belirtisidir. Sıklıkla birden çok ve iki taraflı olup, sıklıkla da kaviteleşebilirler. Alveoler kapillerit, pulmoner hemorajiye neden olabilir. Difüz interstisyel infiltrasyonlar ve hiler lenfadenopati, WG için olağan değildir ve tanı için biyopsi desteği gerekir. WG'nda hiler LAP olması, sarkoidozdan ayırmada önemlidir.^{16, 18, 20}

WG'lu hastaların başlangıçta %20'sinde ortaya çıkan GN, hastalık seyri sırasında %80 sıklığına ulaşır. Hızlı ilerleyen GN hastalığın en ciddi bulgularından biridir. Proteinüri, glomerüler hematurî ve eritrosit silendirleri saptanır ve böbrek yetmezliği gelişebilir. MPA ve böbrek tutuluşlu diğer vaskülitlerin aksine, şiddetli böbrek yetmezliğinde bile hipertansiyon olağan değildir. Böbrek patolojisi fokal segmental nekrotizan GN'tir. Biyopside vaskülit ve granülom oluşumu sık gözlenmez.^{16, 18, 19}

Psödötümör olarak adlandırılan orbital kitleler, retrobulber yerleşim gösterir ve proptozis, diplopi veya görme kaybına neden olur. Romatoid nodüllere benzer yerleşim gösteren deri altı nodülleri veya palpabl purpura ortaya çıkabilir. Mononöritis multipleks ve santral sinir sistemi bulguları çok sık değildir.^{16, 18}

Sistemik inflamasyonla seyreden diğer hastalıklarda olduğu gibi, WG'nda da akut faz yanıtlarında yükseklik, eozinofilsiz lökositoz, trombositoz, normokrom normositer anemi ve hipergamaglobülinemi, görülebilir. İlginç olarak olguların %50-60'ında RF olumluluğu dikkat çekicidir. Kompleman düzeyleri, kriyoglobülinler ve ANA'larda anlamlı bir özellik yoktur. Böbrek tutuluşu olanlarda; albuminüri, lökositüri, hematurî, hücre silendirler ve varsa böbrek yetmezliğinin biyokimyasal anormallikleri olabilir. Özellikle IgG4 alt gruplu PR3 ANCA'nın,

klasik WG tanısında duyarlılık ve özgüllüğü herkesçe kabul edilmiş bir gerçektir. Sınırlı WG olgularında ise, aynı anlamlılıkta değildir. Aktif ve yaygın WG'lu olgularda, cANCA'nın duyarlılığı %90-97, özgüllüğü ise %80-100 düzeyindedir. Lokalize hastalığa sahip olgularda ise düşüktür. ^{4, 16, 18}

WG kesin tanısı biyopsi ile konur. Böbrek dışı dokularda saptanan granümatöz inflamasyon, nekroz, nötrofil agregatları ve nekrotizan veya granümatöz vaskülit, hastalık için tipik bulgulardır. Açık akciğer biyopsisi ile elde edilen dokunun histolojik incelemesi, olguların %91'inde tanı koydurucudur. Üst hava yollarının biyopsisi daha az invazif bir işlemdir, ancak bu yöntemle yalnız %21 olguda tanısal özellikler saptanır. Böbreğin patolojik incelemesinde; fokal nekroz, kresent oluşumları ve immün birikimin azlığı ya da hiç olmayışı tipiktir. ^{16, 19}

Klasik WG'li olgularda, ANCA'nın seri ölçümlerinin hastalık aktivitesini ve tedavi yoğunluğunu belirlemedeki rolü tartışmalıdır. Kohort çalışmalarda, aktif hastalıklı olgularda remisyon dakilere göre daha yüksek ANCA düzeylerinin olduğu saptanmıştır. Ancak bir hastadaki hastalık aktivitesini göstermede veya rölapsı saptamada, seri ANCA ölçümlerindeki değişikliklerin tek başına güvenilir olmadığı bilinmektedir. Bu nedenle remisyondaki bir hastanın izlemi sırasında tek başına ANCA titrasyonunda artış olması tedavide değişiklik oluşturmamalıdır. Ancak bu durumda, hasta daha sık aralarla izlenmelidir. ^{11, 12, 16}

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, WG'nda ve genelde tüm ANCA-pozitif vaskülitlerde venöz tromboemboli gelişiminin sık olduğu bildirilmiştir. Bu artmış sıklığın inflamasyon, endotel disfonksiyonu, prokoagulan eğilim ve hastalara tedavi amaçlı verilen kemoterapi gibi faktörlere bağlı olduğu düşünülmektedir. ²¹

MİKROSKOBİK POLİANJİT (MPA)

Yaklaşık 40 yıl önce Dawson tarafından tanımlanmış olmasına karşın, herkesce kabullenilmesi ve klasik PAN'dan ayrı bir patoloji olduğu gerçeği yenilerde gündeme gelmiştir. MPA arteriyol, kapiller ve venül tutuluşunun baskın olduğu, immün birikimin çok az olduğu veya hiç olmadığı bir küçük damar vaskülitidir. Erkeklerde kadınlara göre biraz daha sık görülür. MPA'nın temel klinik özellikleri; glomerulonefrit, pulmoner hemoraji, mononöritis multipleks ve ateştir. Hastalık akut ve ciddi bir başlangıç gösterebilir. Hastalık genel sistemik belirtilerle başlayabilir. Böbrek tutuluşu en sık belirti olup, olguların küçük bir yüzdesinde böbrek yetmezliği gelişir. Ele gelen purpura gibi deri tutuluş belirtileri olabilir. Sık olmamakla birlikte, bağırsak, göz ve periferik sinir tutuluşları da tanımlanmıştır. Akciğer tutuluşuna bağlı pulmoner infiltrasyonlar gözlenir. Bazı olgularda ağır akciğer kanaması (he-

Tablo-3: Klasik PAN ve Mikroskobik Polianjiit'in Karşılaştırılması²⁴

	Klasik PAN (cPAN)	Mikroskobik Polianjiit (MPA)
Tutulan damar	Orta ve küçük çaplı arterler	Küçük çaplı damarlar
Cinsiyet	Sıklıkla erkek	Sıklıkla erkek
Yaş	Her yaşta, sıklıkla 40-50	50 yaş ve üstü
Sistemik belirtiler (ateş, halsizlik, kilo kaybı)	++	+
Artralji, artrit	++ (%50-60, %20)	±
Deri lezyonları	++ (%40)	+
Mononöritis multipleks	++ (%50-70)	±
Akciğer tutuluşu (alveoler kanama)	--	++
Böbrek tutuluşu	+ (%70) (Böbrek enfarktüsü ve anevrizma varlığına bağlı)	(Pulmoner-Renal Sendrom) + (%90) (Fokal segmental glomerulonefrit)
GİS tutuluşu	+ (%50)	--
Testis ağrısı	+	--
Ölüm	%40	%20
Klinik alevlenme sıklığı	%20	%42
ANCA	±	++ (MPO-ANCA)
HBsAg birlikteliği	+	--

moptizi) gelişebilir. MPA'te prognoz; kronik böbrek yetmezliği ve akciğer kanamasının varlığı ve ağırlığı ile belirlenir. Beş yıllık sağ kalım oranı %74'dür³⁴. Tedavi sonrası hastaların en azından %34'ünde hastalık tekrarlamaktadır. ^{16, 18, 22, 23}

MPA'in klasik PAN'dan farklı bir vaskülit olarak tanımlanması yeni olduğundan hastalık hakkındaki bilgiler de sınırlıdır. WG'a benzer özellikleri, hastalığın tanısı ve tedavisinde yol gösterici olmuştur.

Bazı araştırmacılar, MPA yerine mPAN kısaltmasını da kullanırlar. Aslında MPA (mPAN) klinik ve laboratuvar bulgularını açıklarken, daha didaktik ve öğretici olması için klasik PAN (cPAN) ile arasındaki temel farkları vurgulayarak ilerlemek akılcı olacaktır. ^{16, 18, 22, 24} (Tablo-3). Özetle;

- cPAN arteriyol, venül ve kapillerlerde vaskülit ve böbreklerde GN oluşturmaksızın, orta çaplı arterlerin nekrotizan yangısı ile karakterizedir. cPAN ise öncelikle küçük çaplı damarları tutar
- cPAN'daki, böbrek içi mikroanevrizma ve enfarktüsle karakterize olan böbrek tutuluşuna karşın, MPA'te fokal segmental nekrotizan doğada GN beklenir.
- MPA'te, cPAN'dan farklı şekilde, abdominal ve renal damarlarda mikroanevrizmalar gelişmesi, belirgin lokomotor ve sinir sistemi tutuluşu olması ve iç organ enfarktüsü beklenmez.
- Hipertansiyon MPA'te daha az görülür ve cPAN'dan daha az şiddetlidir.
- MPA'in, cPAN'dan farklı olarak pANCA (MPO-ANCA) ile ilişkisi vardır.
- cPAN, HBV enfeksiyonu ile ilişki gösterirken, bu ilişki MPA'de yoktur.
- cPAN her yaşta görülebilir; MPA ise 50 yaş ve üstü olgularda görülebilmektedir.

- cPAN'da relaps daha azdır; MPA'te relapslar daha sık ve prognoz daha kötüdür.

MPA tanısı, biyopsi ile elde edilen doku örneğindeki küçük arterler veya küçük-orta çaplı arterlerde, granülomatöz inflamasyonun eşlik etmediği, nekrotizan vaskülitin saptanmasıyla konur. Pulmoner hemorajinin olduğu hastalarda patolojik incelemede kapillerit ve alveoler boşluğa kanama saptanır. Good-pasture sendromundan farklı olarak linear immün birikim gözlenmez. Renal histopatoloji WG'ndakine benzerdir. Aslında MPA, bazı klinik yönleri ile de WG'a benzer. Her ikisinde de renal hastalık hızlı seyredebilir, ölümcül pulmoner kanamalar, deri döküntüleri ve mononöritis multipleks gelişebilir. Ama MPA'de göz ve nazofaringeal belirtiler olağan değildir; hipertansiyon WG'lu olgulardan daha sık ve şiddetlidir. WG ile PR3-ANCA arasındaki anlamlı birliktelik, MPA olgularında yoktur ve MPA histolojisinde granülomatöz oluşumlar ve granülomatöz vaskülit gözlenmez. ^{16, 18, 22, 24}

CHURG-STRAUSS SENDROMU

Churg–Strauss Angiitisi veya Sendromu (C-SS) olarak adlandırılan bu hastalık, küçük ve orta çaplı damarların granülomatöz bir yangısı olup, sıklıkla; deri, periferik sinirler, akciğer, kalp ve gastrointestinal sistemi tutar. Hem periferik eozinofili, hem de dokularda eozinofilik infiltrasyon vardır. C-SS; astma, ateş yüksekliği, hipereozinofili ve sistemik vaskülitte karakterli, nadir görülen sistemik bir hastalık olarak ta tanımlanabilir. Her yaşta ve her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmekte olup, sıklığı milyonda 3 civarındadır. ^{25, 26, 27} C-SS için oluşturulmuş ACR kriterleri Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4: Churg-Strauss Sendromu Tanı Kriterleri (ACR-1990) 25

Astma
Eozinofili >%10
Mononöropati (multipleks) veya polinöropati
Akciğer grafisinde sabit olmayan infiltrasyonlar
Paranasal sinüs anormalliği
Biyopside eozinofil infiltrasyonu

4 veya daha fazla kriterin pozitifliğinde; duyarlılık %85, özgüllük %99.7'dir.

Temel özelliklerini solunum yollarını tutan eozinofillerden zengin ve granülatöz doğada bir yangı ve küçük orta çaplı damarları tutan nekrotizan bir vaskülit olarak özetleyebileceğimiz bu hastalığın klasik olarak üç dönemi vardır: Prodromal dönemde alerjik rinit, nazal polipozis ve astım görülür. Bu dönem yıllarca sürebilir. İkinci dönem; periferik kan ve doku eozinofilisi ile karakterlidir: Löfler sendromu, eozinofilik pnömoni veya eozinofilik gastroenterit kliniğinin olabileceği dönemdir. Son dönemde ise periferik sinirler, akciğer, kalp, gastrointestinal sistem ve böbreklerin etkilenebildiği vaskülitik hastalık tablosu ortaya çıkar. Bu dönemler hastalık için oldukça tipik olmakla beraber, bazı hastalarda bu fazlar birbiri içine geçebilir. Çok az olguda (<%20) fazlar eş zamanlı gözlenir. Astım ile vaskülit ortaya çıkış arasındaki sürenin kısa oluşu, kötüye işaretir. Astım belirtileri genelde vaskülit gelişince yatıştır, ama devam da edebilir.^{25, 26, 27}

Ateş ve kilo kaybı gibi genel belirtiler, sistemik hastalığın habercisi olabilir. Bu nedenle, astımın ateş ve kilo kaybı gibi belirtilerle birlikteliği ve ayrıca astım atakları sırasında %50'lere varabilen bir eozinofili olması, hekimi C-SS yönünden uyarmalıdır. Bu devrede olguların %62-77'sinde, akciğerde radyolojik anormallikler bulunabilir. Lober veya segmental

dağılım göstermeyen, yamalı ve çoğu kez geçici infiltrasyonlar, bazı olgularda kavitasyonuz, iki taraflı yoğun nodüler infiltrasyonlar ve difüz interstisyel akciğer hastalığı gibi farklı tip ve boyutta lezyonlar görülebilir. Buna karşılık, hiler adenopati ve plevral efüzyon sık değildir. Astma tedavisinde kullanılan zafirlukast, montelukast ve pranlukast gibi lökotrien antagonistleri ile hastalık arasında bir ilişki olabileceği de gösterilmiştir.^{16, 25, 26, 27}

C-SS'nda mononöritis multipleks siktir, olguların %64-75'inde gelişir. İskemik optik nörit, en sık kranial sinir tutuluşudur. Kalp tutuluşu olağandır ve konjestif kalp yetmezliği ile sonuçlanabilir.

Karın ağrısı, ishal ve kanama gibi GİS yakınmaları, WG'undan siktir; olguların %37-62'sinde ve karın organlarının granülatöz vaskülitine bağlı olarak gelişir.^{16, 25, 26, 27}

Bazı serilerde sık (%11-49) bildirilmesine karşın, sorun oluşturacak böbrek hastalığı olağan değildir. Anlamli bir böbrek hastalığının olmayışı, C-SS'nu diğer vaskülit formlarından ayırdettiricidir. Renal tutuluş olursa, fokal segmental GN histolojisi vardır.^{16, 25, 26, 27}

C-SS her ne kadar ANCA-pozitif vaskülitler içinde incelenirse de, son zamanlarda yapılan iki çalışmada hastaların sadece %38'inde pANCA pozitifliği olduğu

Tablo-5: C-SS ve WG Arasındaki Farklar ve Özellikler

	C-SS	WG
Alerji Öyküsü	++	--
Astım	++	--
Doku ve periferik kan eozinofilisi	++	--
Üst hava yolları	Allerjik rinit, nazal polip	Destrüktif pansinüzit
Trakeo-bronşiyal ağaç	--	Subglottik stenoz
Akciğer tutuluşu	Geçici yamalı infiltrasyon	Sıklıkla nodüler infiltrasyon ve kaviteler
Mediasten	Hiler adenopati olabilir	--
Plevra tutuluşu	+	++
Kalp tutuluşu	++ (prognostik önemde)	±
Böbrek tutuluşu	±	++ (prognostik önemde)
Gastrointestinal tutuluş	++	±
Deri lezyonları	++	+
Mononörit multipleks (MNM)	++	++
Göz lezyonları	±	++
Eklemler tutuluşu	+	+
ANCA	+ (MPO-ANCA)	++ (PR3-ANCA)
Tedavi	KS'ler etkilidir; immunosupresifler gerekebilir.	KS'ler tek başına değil, özellikle CyP ile birlikte

Buraya kadar kısaca tartışılan ANCA-ilişkili vaskülitlerin temel özellikleri Tablo-6'de özetlenmiştir:

Tablo-6: ANCA İle İlişkili Vaskülitlerin Klinik Özellikleri ¹⁶

	Wegener Granülomatozu	Mikroskobik Polianjiit	Churg-Strauss Sendromu
ANCA pozitifliği	%80-90	%70	%50
ANCA antijen özgüllüğü	PR3 >> MPO	MPO > PR3	MPO > PR3
Temel histopatolojik bulgu	Lökositoklastik vaskülit; nekrotizan granülomatöz inflamasyon	Lökositoklastik vaskülit; granülomatöz inflamasyon yok	Eozinofilik doku infiltrasyonları; granüloma eozinofilik nekroz içerir
Kulak/burun/boğaz	Sinüzit, nazal septal perforasyon, eyer-burun deformitesi, iletim tipi veya sensorinöral işitme kaybı, subglottik stenoz	Yok veya hafif derecede	Nazal polip, alerjik rinit, ileti tipi işitme kaybı
Göz	Orbital psödötümör, sklerit (sklera perforasyonu riski), episklerit, üveit	Göz hastalığı seyrek: sklerit, episklerit, üveit	Göz hastalığı seyrek sklerit, episklerit, üveit
Akciğer	Nodüller, sabit infiltrasyonlar veya kaviter lezyonlar; alveoler hemoraji	Alveoler hemoraji	Astma, yer değiştiren infiltrasyonlar, alveoler hemoraji
Böbrek	Segmental nekrotizan glomerülonefrit, nadiren granülomatöz özellikler	Segmental nekrotizan glomerülonefrit	Segmental nekrotizan glomerülonefrit
Kalp	Seyrek olarak kapak lezyonları	Nadir	Kalp yetmezliği
Periferik sinir	Vaskülitik nöropati (%10)	Vaskülitik nöropati (%58)	Vaskülitik nöropati (%78)
Eozinofili	Bazen hafif derecede eozinofili	Yok	Her zaman var

Tablo-7: Pulmono-Renal Sendromlar ve Ayırdettirici Özellikleri 30,31

	WG	MPA	SLE	Goodpasture Sendromu	C-SS
Granülom Oluşumu	+	-	-	-	+,-
İmmun Kompleks Birikimi	--	--	Granuler	Lineer	---
Alerji Öyküsü	-	-	-	-	++
Astım	-	-	-	-	++
Sinüzit	Destruktif pansinüzit	-	--	-	Alerjik rinit, nazal polip
Radyolojik Akciğer Bulgusu	Genellikle kaviteleşen nodüller	Nonspesifik yangı	Çeşitli	-	genellikle gezici, yamalı infiltrasyon
Eozinofili	-	-	-	-	++
Kompleman	Normal	Normal	Düşük	Normal/Düşük	Normal
Otoantikör	anti-PR3 ANCA	anti-MPO ANCA	ANA, anti-dsDNA, anti-Sm	anti-glomerül bazal membran antikoru	anti-MPO ANCA

bildirilmiştir. Daha da önemlisi, ANCA-pozitif ve ANCA-negatif C-SS olgularının birbirinden oldukça farklı klinik özellikler taşıdığı saptanmıştır: ^{28, 29}

- ANCA-pozitif C-SS olgularında nekrotizan glomerulonefrit, mononöritis multipleks ve purpura gibi küçük damar vaskülitleri özellikleri daha çok görülmektedir.
- ANCA-negatif C-SS olgularında ise kardiyak ve pulmoner tutuluş daha sık görülmektedir.

Histopatolojik olarak ta, ANCA-pozitif olgularda vaskülitik bulgular; ANCA-negatif olgularda ise dokularda eozinofilik infiltrasyon ve sonuçta bunun toksik etkileri gözlenmektedir. ^{28, 29}

C-SS'nun, diğer bir granümatöz vaskülit olan WG'ndan farklı ve benzer özellikleri Tablo-6'da görülmektedir.

PULMONO-RENAL SENDROMLAR

Difüz alveoler hemoraji ve hızlı ilerleyen nekrotizan GN birlikteliği olarak özetleyebileceğimiz pulmono-renal sendromlar bazı ANCA-pozitif vaskülitlerde, bazı sistemik lupus eritematazus olgularında ve Goodpasture sendromunda görülebilen hastalıklardır. Örneğin WG'lu olguların yaklaşık 1/3'ünde alveoler hemoraji ve pulmono-renal sendrom görülebilir. ^{30, 31}

Bu derlemenin temel amacı pulmono-renal sendromları tartışmak olmamakla birlikte, ANCA-pozitif vaskülitlerin seyri de görülebilen ve morbidite ve mortalitesi yüksek olan pulmono-renal sendromların temel ayırtedici özelliklerinin Tablo-6'de özetlenmesi uygun görülmüştür

ANCA-POZİTİF VASKÜLİTLERDE TEDAVİ PRENSİPLERİ

ANCA-pozitif vaskülitler arasında hastalığın şiddeti, yaygınlığı ve prognozu açısından belirgin bir heterojenite vardır. En sık tutulan organ, olguların yaklaşık %70'inde böbreklerdir. Hastaların hemen hemen hepsinde, az veya çok miktarda geri dönüşümsüz organ hasarı oluşmaktadır ve tedavinin temel amaçları organ fonksiyonlarının korunmasıdır. Tedavinin temelini kortikosteroid ve immunsupresif (İS) ilaçlar ve bunların kombinasyonları oluşturur. ³²

ANCA-pozitif vaskülitlerin tedavisini tartışırken dikkate alınması gerekli konuların başlıcaları vaskülitin tanısında ve dolayısıyla tedavisinde gecikmeler olabilmemesi, tedavide kullanılan ilaçlara bağlı toksisite ve bu toksisitenin morbidite ve mortaliteye katkısıdır. Ayrıca, tedavi ile kontrol altına alınan ANCA-pozitif vaskülitlerin bir süre sonra yeniden alevlenmesi de önemli bir sorundur. ³²

Son zamanlarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre, ANCA-pozitif vaskülitlerde 1 ve 5 yıllık yaşam oranları, %85 ve %75 olarak bildirilmiştir. Ancak, hayatta kalabilmeyi başaran hastaların yaklaşık %20'sinde son dönem böbrek yetmezliği gelişebilmektedir ve İngiltere'de tüm son dönem böbrek yetmezliği olgularının yaklaşık %4'ünden ANCA-pozitif vaskülitler sorumludur. Tanı konulup tedavi başlandığındaki hasta yaşı ve serum kreatinin düzeyi, hem renal hem de hasta survisini belirlemede en kuvvetli göstergelerdir. Hastalığın daha başlangıçta yaygın ve şiddetli olduğu, geri dönüşümsüz hasarın hızla olduğu ve vaskülitin ciddi relapslar yaptığı hastalar, tahmin edileceği gibi çok daha kötü prognoz gösterirler. İleri yaş ta, kötü prognoz göstergesidir. 60 yaşından genç hastalarda 1 yıllık mortalite %5 iken, 60 yaş üstünde bu oran %23 ve 70 yaş üstünde %44 olarak hesaplanmıştır. ANCA-pozitif vaskülitlerde, hastaların yaklaşık yarısında ilk 5 yıl içinde relaps görülürken, hastalık süresi uzadıkça relaps sıklığında azalma beklenir. Aktif hastalık yoğun İS tedavisiyle kontrol altına alınsa bile, geri dönüşümsüz hasar, süregelen subklinik hastalık aktivitesi, tedavi toksisitesi, fiziksel ve psikolojik travma gibi çeşitli nedenlerle, yaşam kalitesinde sağlıklı kontrollere göre negatif etkilenme sürebilir. Ateroskleroz ve kardiyovasküler sorunlarda, malignitelerde ve venöz tromboembolizm riskinde artış olması da, diğer olumsuzluklardır. ^{32, 33, 34, 35}

ANCA-pozitif vaskülitlerin tedavisinde, şiddetli hastalık daha kuvvetli tedavi gerektirdiği için, Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu (EUVAS) bu hastalıkların klinik sunumlarını alt gruplara ayırmış ve farklı alt gruplar için farklı tedaviler önermiştir. Özellikle yaşlı hastalarda tedaviye tolerans daha düşük olduğu için, bu hastalarda daha düşük doz KS ve siklofosfamid (CYP) içeren tedavi rejimleri ve damardan immunglobulin (IVIG) gibi alternatif yaklaşımlar ortaya atılmıştır. İlaç metabolizmaları üzerindeki etkileri nedeniyle gen polimorfizimleri de önemlidir ve ilgili ilacın çok daha erken ve şiddetli yan etki yapmasından veya etkisizliğinden sorumlu olabilir. Örneğin

sitokrom p450 gen polimorfizmi ve CYP; tiyopürin metiltransferaz enzim gen polimorfizmi ve azatiyopirin (AZA) bu konuda ilk akla gelen örneklerdir. ^{32, 33, 34, 35}

Sonuç olarak, tedavi planlanırken tüm bu bilgiler göz önüne alınmalıdır.

Tedavi süreci kabaca dört aşamada incelenir:

1. Tanı ve hastalık şiddet ve yaygınlığının belirlenmesi
2. Remisyon indüksiyonu
3. Ulaşılan remisyonun sürdürülmesi (idamesi)
4. Hastanın uzun dönemde izlem ve tedavisi

Remisyon indüksiyon tedavisi: Tedavinin temelini KS ve CYP oluşturur; fakat miyelosupresyon, enfeksiyon ve malignite riski gibi nedenlerle CYP dozunu ve kullanımını en aza indirmeye eğilim vardır. Bu nedenle genel yaklaşım ilk 3-6 ay içinde hastalık aktivitesi kontrol altına alınır alınmaz, alternatif bir İS ile tedaviye devam etmek ve oral CYP yerine puls CYP tedavisini tercih etmek şeklinde özetlenebilir. Oral CYP yerine, IV puls CYP tedavisinin kullanılması nötropenik sepsis insidansını azalttığı ve vücuda giren kumulatif CYP dozunu yarı yarıya azalttığı için çok daha güvenlidir. CYCLOPS çalışmasında, remisyonla ulaşmak için gereken zaman açısından puls veya oral CYP tedavileri arasında fark olmadığını gösterilmesi, buna karşılık lökopeni riskinin ve kumulatif CYP dozunun oral CYP grubunda çok daha yüksek olması, klinisyenlerin puls CYP tedavisine yönelmelerini kolaylaştırmıştır. Üstelik artık bir çok CYP rejiminde, CYP dozu hastanın yaşı ve renal yetmezliği göz önüne alınarak azaltılmaktadır.

KS dozuna yönelik klinik çalışmalar pek olmasa da, genel eğilim tedaviye 1 mg/kg dozunda başlayıp, bu dozu 12 hafta içinde 10-20 mg/gün dozuna indirmektedir. Özellikle ağır olgularda doz aralığı 500 mg ile 3000 mg arasında değişmek üzere, IV puls KS tedavisi de yaygın olarak kullanılmaktadır.

Plazmaferez tedavisinin böbrek yetmezliğiyle karşımıza gelen ANCA-pozitif vaskülitlerde etkili olduğu ve böbreklerin toparlanmasına olanak verdiği eski çalışmalarda gösterildiyse de, bu yaklaşımın son dönem böbrek yetmezliği gelişmesini ve mortaliteyi pek azaltmadığını öne süren daha yeni çalışmalar da vardır. Günlük pratikte plazmaferez tedavisi, alveoler hemoraji ve diğer ciddi organ tutuluşlarında da kullanılmaktadır; fakat bu endikasyonlardaki etkinlik düzeyi henüz net olarak gösterilememiştir. Plazmaferez tedavisinin etki mekanizması dolaşımdaki

ANCA'ların, proinflamatuvar sitokinlerin, pıhtılaşma faktörlerinin ve çeşitli inflamasyon araçlarının hızla dolaşımdan uzaklaştırılmasıdır. ^{32, 33, 34, 35}

Renal etkilenmenin olmadığı, daha hafif seyirli ANCA-pozitif vaskülitlerde remisyon indüksiyonunda, metotresat (MTX)'ın da CYP kadar etkili ve çok daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. Renal vaskülitli hastalarda yapılan küçük bir randomize çalışmada, remisyon indüksiyonunun CYP ve mikofenolat mofetil (MMF) tedavilerinde benzer olduğu gösterilmiştir. Ancak hastalar aynı zamanda yüksek doz KS tedavisi de aldıkları için, bu tip çalışmaların sonuçlarını değerlendirirken temkinli olunmalıdır. ³²

Remisyon idame tedavisi: 3-6 aylık CYP tedavisi ile remisyon indüksiyonu sonrasında tedaviye MTX veya AZA gibi bir ajanla devam etmenin etkinliği gösterilmiştir. Böylece hastalar 12 gramın altında bir CYP kumulatif dozu aldıktan sonra, daha az riskli diğer ajanlara geçilmektedir. Fakat, bu alternatif ajanlarla remisyon idame tedavisinin ne kadar süreyle yapılacağı kesin değildir. Değişik merkezler arasında, KS ve/veya IS ajanların ne zaman kesileceği konusunda görüşbirliği yoktur. Belki relaps riskini önceden farketmeye çalışmak klinisyene bu konuda yardımcı olabilir.

Relaps riskini etkileyen bazı faktörler vardır: Bunların en başında inatçı ANCA pozitifliği gelmektedir. Örneğin klinik remisyon indüksiyonuna rağmen, ANCA pozitifliği hala sürüyorsa, önümüzdeki 4 yıl içinde bir relaps olma olasılığı %80 civarındadır; oysa bu oran ANCA'nın negatifleştiği olgularda %20'den azdır. Bu nedenle, özellikle inatçı ANCA pozitifliği gösteren olgularda, remisyon idame tedavisinin en az bir kaç yıl daha sürdürülmesi önerilmektedir. Relapsların WG'nda MPA'e göre daha sık olduğu ve özellikle nazal *Staphylococcus aureus* taşıyıcılığı olan WG olgularında riskin yüksek olduğu bildirilmektedir. Diğer yandan, KS tedavisinin tamamen kesildiği olgularda relaps sıklığının daha fazla olduğunu öne süren araştırmacılar da vardır. ^{32, 33, 34, 35}

Küçük bir randomize çalışmada, remisyon idamesinde leflunomid tedavisinin MTX tedavisinden daha etkili olduğu, fakat daha fazla toksisite görüldüğü bildirilmiştir. Transplant hastalarında AZA yerine yaygın olarak kullanılan MMF, ANCA-pozitif vaskülitlerde de remisyon idamesinde kullanılmaktadır. Ancak siklosporin A ile deneyim daha azdır. ³²

Relaps hemen farkedilip tedavi edildiği sürece, genelde relapsın sonuçları ilk hastalık aktivitesi ka-

dar şiddetli olmamaktadır. Relaps olduğunda, KS dozu artırılmakta ve idame tedavi süresi uzatılmaktadır. Relaps geçiren bir hastada, kullanılan IS ajandan diğerine geçerek, daha etkili ve güvenilir ajanı aramak da akılcı olabilir. Bu arada IVIG verilerek, KS ve IS dozları daha düşük tutulabilir. Özellikle aynı anda enfeksiyon sorunu da olan relaps olgularında, IVIG çok iyi bir çözüm olabilir ve zaman kazandırabilir.³²

Dirençli vaskülit tedavisi: Dirençli vaskülit ifadesiyle kastedilen; indüksiyon tedavisine rağmen aktivitenin sürmesi veya idame tedavisi sırasında hastalığın alevlenmesi veya CYP ve steroid gibi tedavilerin tolere edilememesidir. Aslında yüksek doz steroid ve CYP tedavilerine gerçek direnç nadir olmakla birlikte, fulminan ve ciddi organ tutuluşuyla seyreden ve çok hızlı remisyon indüksiyonuna gereksinim gösteren vaskülitlerde plazmaferez tedavisinin gündeme gelmesi akılcı olacaktır. Tedaviye direnç durumunda kullanılacak diğer tedaviler, standart tedaviye eklenebilecek veya standart tedaviye alternatif olabilecek tedaviler olmak üzere ikiye ayrılabilir. Otolog kök hücre nakli de, dirençli vaskülitlerin tedavisinde deneyimli merkezlerin uygulayabileceği bir seçenek olarak yerini korumaktadır.³²

Tedaviye dirençli vaskülit olgularında yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada, toplam doz 2 gr/kg olacak şekilde verilen IVIG tedavisinin hastalık aktivitesini iyileştirdiği, fakat bu iyilik halinin 3 aydan uzun sürmediği görülmüştür. IVIG tedavisi ayrıca idame tedavisi sırasında relaps gösteren olgularda da başarılı olmuştur. Tümör nekroz faktör (TNF-?)'nin infliksimab veya etanersept ile bloke edilmesinin de tedaviye dirençli olgularda yararlı olduğu, randomize olmayan çeşitli prospektif ve retrospektif çalışmalarda gösterilmiştir. Yine dirençli olgularda, CYP'e ek veya alternatif olarak rituksimab ile B hücre depleasyonu yapılmıştır. Bazı çalışma sonuçlarına göre, rituksimab ile ciddi enfeksiyon sıklığında anlamlı bir artış olmaksızın, oldukça iyi bir klinik yanıt gözlemlendiği rapor edilmiştir. Tedaviye dirençli küçük hasta serilerinde MMF ve AZA de kullanılmış ve değişken sonuçlar alınmıştır. Deoksipergualin tedavisinin tedaviye dirençli WG'ndeki etkinliğini görmeye yönelik olarak yapılan iki prospektif çalışmada, olguların %50'sinde tam remisyon olmak üzere, çoğu olguda major yanıt saptanmıştır. Ancak, tedavinin kesilmesini izleyerek hastalık alevlenmesi sıklıkla olmuştur.^{32, 33, 34, 35}

Tedavi izlemi ve yan etkiler: Hastalık kontrolünü en iyi hale getirmek ve tedavi ile ilişkili yan etkileri en aza indirmek için, hem vaskülit aktivitesinin, hem de tedavi toksisitesinin düzenli izlenmesi gereklidir. C-reaktif protein ve eritrosit sedimentasyon hızı ölçümlerinin düzenli yapılması, enfeksiyonun eşlik etmemesi koşuluyla hastalık aktivitesi hakkında fikir verir, fakat prognostik önemi çok azdır.³²

Yukarda da tartışıldığı gibi, hastalık aktivitesini izlemede ANCA'nın izlenmesi tartışmalıdır; fakat sürekli yüksek pozitif seyreden veya negatif iken pozitifleşen veya titresi artan ANCA değerleri varlığında relaps riski nedeniyle dikkatli olmakta ve hastayı yakınlı izlemekte yarar vardır.^{11, 12, 32}

Tedavi yan etkileri yaşla ve renal fonksiyon bozukluğu ile artar ve remisyon indüksiyon protokollerinde en önemli problem enfeksiyonlardır. Özellikle CYP'e bağlı nötropeni, enfektif morbiditede önemlidir. Özellikle CYP tedavisine steroidin eşlik etmesi enfeksiyon riskini daha da artırmaktadır. Bu nedenle steroid dozunu uygun şekilde azaltmakta yarar vardır. *Pneumocystis jiruvecii* pnömonisi ve fungal enfeksiyonların profilaksisi, steroide bağlı peptik ülser ve osteoporoza karşı önlem alınması rutin uygulama haline gelmiştir.

Vaskülit Tedavisinde Biyolojik Ajanlar: Plasebo kontrollü WGET çalışmasında, WG'nda relapsları önlemede etanersept tedavisi etkisiz bulunmuştur. Bu çalışmada etanersept kullanan bazı olgularda malignitelerin görülmesinde, bu hastaların etanersept öncesinde yüksek doz CYP kullanmalarının da rolü olduğu düşünülmüştür.^{32, 36} Hem infliksimab, hem de adalimumab renal vaskülit indüksiyon tedavilerinde ilave ilaç olarak kullanılmıştır. Önemli bir yan etki görülmemiş ve steroid dozunun daha hızlı azaltılması mümkün olmuştur. Ancak henüz ANCA-pozitif vaskülitlerde anti-TNF blokerlerinin yeri ile ilgili son söz söylenmemiştir.³²

Anti-timosit globulin veya alemtuzumab ile yapılan T hücre depleasyon tedavilerinin dirençli vaskülit tedavisinde etkin olduğu, fakat ciddi enfeksiyonlara neden olabileceği bilinmektedir. Buna karşılık, rituksimab ile B hücre depleasyonu çok daha iyi sonuçlar vermiştir ve halen bu ilacın remisyon indüksiyonunda kullanılıp kullanılmayacağına yönelik çalışma ve tartışmalar sürmektedir. Tedaviye dirençli ANCA-pozitif vaskülitlerde, rituksimab ile yanıt oranı %75'i geçmektedir, fakat alevlenmeler siktir. Yaşlı ve renal tutuluşlu toplam 44 hastanın

dahil edildiği randomize kontrollü bir çalışmada rituksimab ağırlıklı bir tedavi, standart CYP ağırlıklı tedavi ile karşılaştırılmıştır. Remisyon, ciddi yan etki ve mortalite oranları her iki grupta da benzer bulunmuştur. Toplam 200 hastanın dahil edildiği ve yine rituksimab ağırlıklı tedavinin, standart tedavi ile karşılaştırıldığı RAVE çalışması henüz sürmektedir. Benzer şekilde T hücre kostimulasyon blokajı üzerinden etki gösteren abatacept tedavisinin ve interlökin-6 reseptör blokajı üzerinden etki gösteren tocilizumab tedavisinin de, ANCA-pozitif vaskülitlerde etkili olup olmadığı araştırılmaktadır.³²

KAYNAKLAR

- Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 187-192.
- Saleh A, Stone JH. Classification and diagnostic criteria in systemic vasculitis. *Best Practice&Research Clinical Rheumatology* 2005; 19(2): 209-221.
- Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet*. 2006, 29; 368(9533): 404-18.
- Wiik A. Rational use of ANCA in the diagnosis of vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41: 481-483.
- Schmitt WH, van der Woude FJ. Clinical applications of antineutrophil cytoplasmic antibody testing. *Curr Opin Rheumatol* 2004, 16: 9-17.
- Savigne JA, Paspaliaris B, Silvestrini R, et al. A review of immunofluorescent patterns associated with antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and their differentiation from other antibodies. *J Clin Pathol* 1998, 51: 568-575.
- Savigne J, Gillis D, Benson E, et al. International Consensus Statement on Testing and Reporting of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA). *Am J Clin Pathol* 1999, 111: 507-513.
- Russell KA, Wiegert E, Schroeder DR, et al. Detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies under actual clinical testing conditions. *Clin Immunol* 2002, 103: 196-203.
- Mandl LA, Solomon DH, Smith EL, et al. Using antineutrophil cytoplasmic antibody testing to diagnose vasculitis: can test-ordering guidelines improve diagnostic accuracy? *Arch Intern Med* 2002, 162: 1509-1514.
- Holle JU, Gross WL. ANCA-associated vasculitides: pathogenetic aspects and current evidence-based therapy. *J Autoimmun*. 2009; 32(3-4): 163-71.
- Girard T, Mahr A, Noel LH, et al. Are antineutrophil cytoplasmic antibodies a marker predictive of relapse in Wegener's granulomatosis? A prospective study. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40: 147-151.
- Stegeman CA. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels directed against proteinase-3 and myeloperoxidase are helpful in predicting disease relapse in ANCA-associated small-vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2002, 17: 2077-2080.
- Flores-Suarez LF, Cabiedes J, Villa AR, et al. Prevalence of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in patients with tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003, 42: 223-229.
- Gao Y, Zhao MH. Review article: Drug-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton)*. 2009; 14(1): 33-41.
- Kallenberg CG. Pathogenesis of PR3-ANCA associated vasculitis. *J Autoimmun*. 2008; 30(1-2): 29-36.
- Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007 Jan; 19(1): 17-24.
- Leavitt RV, et al: The ACR 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 33(8): 1101-1113, 1990.
- Eriksson P, Jacobsson L, Lindell A, Nilsson JA, Skogh T. Improved outcome in Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis? A retrospective analysis of 95 cases in two cohorts. *J Intern Med*. 2009 Apr; 265(4): 496-506.
- Renaudineau Y, Le Meur Y. Renal involvement in Wegener's granulomatosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2008; 35(1-2): 22-9.
- Frankel SK, Cosgrove GP, Fischer A, Meehan RT, Brown KK. Update in the diagnosis and management of pulmonary vasculitis. *Chest*. 2006; 129(2): 452-65.
- Stassen PM, Derks RP, Kallenberg CG, Stegeman CA. Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis—incidence and risk factors. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47(4): 530-4.
- Farooq M, Arfan-ul-Bari. Microscopic polyangiitis: a rare ANCA-associated small-vessel vasculitis. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008 Dec; 18(12): 771-3.
- Oh JS, Lee CK, Kim YG, Nah SS, Moon HB, Yoo B. Clinical features and outcomes of microscopic polyangiitis in Korea. *J Korean Med Sci*. 2009; 24(2): 269-74.
- Jennette JC, Thomas DB, Falk RJ. Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis). *Semin Diagn Pathol*. 2001 Feb; 18(1): 3-13.
- Masi AT, Hunder GG, et al: The ACR 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss Syndrome. *Arthritis Rheum*. 33(8): 1094-1100, 1990.
- Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23(3): 355-66.
- Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L: Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007, 19: 25-32.
- Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss Syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2926-36.
- Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143: 632-8.
- Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 12-7.

31. Kobayashi S, Inokuma S. Intrapulmonary hemorrhage in collagen-vascular diseases includes a spectrum of underlying conditions. *Intern Med.* 2009; 48(11): 891-7
32. Jayne D: Treatment of ANCA-associated systemic small-vessel vasculitis. *APMIS* 2009; 117(Suppl. 127): 3-9.
33. Carruthers D, Sherlock J. Evidence-based management of ANCA vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; 23(3): 367-78.
34. Jayne D. Review article: Progress of treatment in ANCA-associated vasculitis. *Nephrology (Carlton).* 2009 Feb; 14(1): 42-8.
35. Pallen L, Savage CO, Harper L. ANCA-associated vasculitis: from bench research to novel treatments. *Nat Rev Nephrol.* 2009 May; 5(5): 278-86.
36. The Wegener's Etanercept Study group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 351-61.