

GÖĞÜS HASTALIKLARI MODÜL 7 (4)

VASKÜLİTLER VE DİFFÜZ PULMONER HEMORAJİ

Dr. Füsün TOPÇU

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Vaskülitler; damarların duvarlarında inflamasyon ve nekroz ile karakterize bir multisistem hastalık grubudur. Etiyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Vaskülitler; sadece bir organda veya bir vasküler yatakta lokalize olabilir veya daha yaygın, sistemik bir hastalık olarak da karşımıza çıkabilirler. Müsküler arterlerde fokal veya segmental lezyonlar oluşturabilirler ve bunlar hayati tehlike oluşturabilir. Damar duvarının bir bölümünü etkileyen fokal lezyonlar, anevrizma gelişimine ve damar ruptüne yol açabilir. Damarı çevreleyen segmental lezyonlar daha sık görülür ve stenoz ve oklüzyona neden olarak distalindeki doku veya organlarda infarktla seyreder.

Vaskülitler; primer (otoimmün) olabilir veya enfeksiyon, malignensi, ilaç reaksiyonu veya konnektif doku hastalıkları gibi bir başka hastalığa bağlı, sekonder olarak gelişebilir (Tablo 1). Primer vaskülitler, hakim olan tutulumun küçük, orta veya büyük damar olmasına göre alt gruplara ayrılmıştır. Küçük veya mikroskopik grup ise daha sonra antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili vaskülitler şeklinde ayrılmıştır.

Akciğer tutulumu en sık, primer idiopatik küçük damar veya ANCA- ilişkili vaskülitlerde yani; Wegener Granülomatozu, Mikroskopik Polianjiitis ve Churg-Strauss Sendromunda görülür. Bununla beraber primer idiopatik orta ve büyük damar vaskülitleri (örn., Takayasu Arteriti) primer immün kompleks kaynaklı vaskülit (örn., Behçet Hastalığı, Goodpasture Sendromu) ve sekonder vaskülitler de (örn., sistemik Lupus Eritematosus) akciğer tutulumu ile seyredebilirler. Bu yazıda, en sık görülen ANCA-ilişkili vaskülitler üzerinde daha ayrıntılı olarak durulacaktır.

Tablo 1: Vaskülitlerin sınıflandırılması (1)

PRİMER İDİOPATİK VASKÜLİTLER Küçük-damar • Wegener granülomatozu* • Churg-Strauss sendromu* • Mikroskopik polianjiitis* • Henoch-Schönlein purpurası • Esansiyel kriyoglobulinemik vaskülit • Kutanöz lökoklastik anjitis Orta –çaplı damar • Poliarteritis nodosa • Kawasaki Hastalığı Büyük-çaplı damar • Dev Hücreli arterit • Takayasu arteriti	PRİMER İMMÜN KOMPLEKS KAYNAKLI VASKÜLİTLER • Goodpasture sendromu • Behçet Hastalığı • IgA nefropatisi SEKONDER VASKÜLİTLER • Klasik otoimmün hastalık — Sistemik lupus eritematozus — Romatoid artrit — Polimiyozit/dermatomiyozit — Skleroderma — Antifosfolipid antikor sendromu • İnflamatuvar barsak hastalığı • İlaç-ilişkili (ör. propiltiourasil, difenilhidantoin) • Paraneoplastik • Enfeksiyon
--	--

*ANCA ilişkili vaskülitler

VASKÜLİTLERİN SINIFLANDIRILMASI

Hastalık Terminolojisi

“Hastalığın tanımı”, “sınıflandırılması” ve “tanı kriterleri” bir hastalık terminolojisinin ana komponentleridir. Bununla beraber bu terimler sıklıkla ve yanlış bir şekilde birbirlerinin yerine kullanılmaktadır.

- Hastalık tanımı: Hastalıkların tarifidir ve her vaskülit mutlaka tanımlanmalıdır.
- Tanı kriterleri: Bu kriterler genel popülasyondan ve non-vaskülitik benzer hastalıklardan ayrımı sağlar.
- Sınıflandırma kriterleri: Bu ilave kriterler, bir vaskülit formunu diğerlerinden ayırt etmek için gereklidir.

Tanı kriterlerinin ana amacı, hastalığın tanısını koymaktır, fakat bunlar aynı zamanda bir vaskülit tipinin diğerinden ayrımını yapmak için de kullanılır. Sınıflandırma kriterleri ise; primer olarak vaskülit tanısı koyulan bir hastada hastalığın diğer vaskülitlerden ayrımını sağlar ve genellikle araştırmalarda homojen hasta grupları oluşturmak için belirlenir.

Sınıflandırma

Vaskülitlerin sınıflandırılması yıllardan beri tartışmalıdır. Günümüzde sınıflandırmada halen, Amerikan Romatoloji Kolejinin (American College of Rheumatology: ACR) 1990 sınıflama kriterleri ve Chapel Hill Konsensus Konferansı tanımlamaları (Chapel Hill

Consensus Conference: CHCC) kullanılmaktadır. Ancak halen sınıflandırma kriterlerinde bir revizyona ve tanı kriterlerinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır (2,3).

I- Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) 1990'da 7 farklı vaskülitin sınıflandırma kriterlerini belirlemiştir(1). Bu vaskülitler:

- 1- Giant Cell (Dev Hücreli) Arteritis (GCA)
- 2- Takayasu Arteriti (TA)
- 3- Wegener Granülomatozu (WG)
- 4- Churg-Strauss Sendromu (CSS)
- 5- Polyarteritis Nodoza (PAN)
- 6- Henoch-Schönlein Purpurası (HSP)
- 7- Hipersensitivite Vaskülit (HSV) olarak belirlenmiştir.

Bu sınıflandırma kriterlerinin duyarlılıkları %71.0–95.3, özgüllükleri ise %78.7–99.7 şeklinde değişmektedir (3).

ACR sınıflandırma kriterleri içinde duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek olanlar; CSS, GCA ve TA için belirlenenlerdir. En yetersiz olanı ise HSV için tanımlananlardır (4).

ACR kriterlerindeki başlıca eksiklikler şunlardır:

- ANCA- ilişkili vaskülit (AİV) kavramı yoktur. Bu kriterler, ANCA testinin yaygın olarak kullanıma girmesinden önce belirlenmiştir. Günümüzde bu test WG, MPA, CSS tanısında anahtar rol oynamaktadır (PAN'da ANCA negatiftir). Bazı durumlarda ANCA doku biyopsisinin yerine kullanılabilir.
- ACR 1990 kriterleri, MPA'ı içermemektedir, çünkü 1980'ler sırasında, bu terimin kullanımı yaygın değildi.
- Cogan sendromu ve Behçet hastalığının bu sınıflandırma kriterleri yer almamıştır.
- Genel olarak pek tanınmayan “hipersensitivite vaskülit”ni içermemektedir.

Bu kriterlerin güvenilirliği, vaskülitte şüphe edilen, fakat henüz tanı koyulmayan hastalarda düşüktür (5). Ancak, bunların tanı kriteri olarak değil, sınıflandırma kriteri olarak düzenlendiğini bilinmelidir (4). ACR kriterleri, bir vaskülit formunun diğerlerinden hangi özellikleri ile ayrıldığının belirlenmesi ile türetilmiştir. Diagnostik kriter olarak uygulandığında güvenilirliği zayıftır, çünkü bu amaçla dizayn edilmemiştir (5).

II- 1994 Chapel Hill Konsensus Konferansı (Chapel Hill Consensus Conference: CHCC) tanımlamaları (2):

CHCC'nda toplam 10 vaskülitin tanımlamaları yapılmış, ancak sınıflandırma kriterleri belirlenmemiştir. (Tablo 2) Bu tanımlamalar; vaskülitlerde etkilenen damarların boyutları da dahil olmak üzere patolojilerini ve etkilenen organ sistemlerini tanımladığı için çok benimsenmiştir.

ACR'daki 7 vaskülitte ilave olarak, mikroskopik polianjitis, Kawasaki hastalığı, esansiyel kriyoglobulinemik vaskülit tanımlamaları yapılmıştır. MPA dahil edilmiş, fakat sınıflandırma veya tanı kriterleri belirlenmemiştir. “Hipersensitivite vaskülit” “Kutanöz lökositoklastik anjitis” olarak adlandırılmıştır. Her olguda histolojik veri elde edilemeyeceği fark edilmiş, özellikle klinik durum açısından hastadan, biyopsi almanın olanaksız olabileceği veya alınan örneğin histolojik özelliklerinin hastalık açısından tipik olmayabileceği bildirilmiştir. CHCC'da, WG ve MPA immün birikimin yokluğu ile diğer sistemik küçük damar vaskülitlerinden ayırt edilmiştir. Mikroskopik polianjitis; WG ve CCS' dan granülom formasyonunun olmaması ve nekrotizan vaskülitin varlığı ile ayırt edilmiştir. CHCC ANCA serolojisinin potansiyel değerine deyinmiş, fakat bunu bir tanı kriteri olarak belirlememiştir.

CHCC tanımlamalarını tanı kriteri olarak valide etme girişimleri başarısızlıkla sonuçlanmıştır (6,7).

Chapel Hill Konsensus Konferansı Sistemik Vaskülit sınıflaması (3)

- Büyük Damar vaskülitleri
 - Giant cell (temporal) arteriti
 - Takayasu arteriti
- Orta-çaplı Damar Vaskülitleri
 - Poliarteritis nodoza (klasik poliarteritis nodoza)
 - Kawasaki hastalığı
- Küçük Damar Vaskülitleri
 - Wegener granülomatozu#
 - Churg-Strauss sendromu#
 - Mikroskopik polianjitis (mikroskopik poliarteritis)#
 - Henoch-Schönlein purpurası
 - Esensial Krioglobulinemik vaskülit}
 - Kutanöz lökositoklastik anjitis}

#: anti-neutrophil sitoplazmik antikor vaskülitleri;

}: immün kompleks vaskülitleri

Tablo 2: CHCC’da belirlenen tanımlar (3):

Büyük Çaplı Damar Vaskülitleri	
Giant Cell (Temporal) Arteritis	Aortanın majör dallarıyla karotis arterin ekstrakraniyal dallarını tutma eğiliminde olan granülomatöz arterit: genellikle temporal arterde, 50 yaşın üstündeki hastalarla ve çoğu kez PMR ile ilişkili
Takayasu arteriti	Aorta ve majör dallarının granülamatöz inflamasyonu, genellikle 50 yaşından genç hastalarda
Orta Çaplı Damar Vaskülitleri	
PAN	Glomerülonefrit olmadan orta ve küçük çaplı arterlerin nekrotizan inflamasyonu veya venül, kapiller ve arteriyollerin vaskülit (klasik PAN)
Kawasaki Hastalığı	Büyük, orta ve küçük arterleri tutan arterit ve mukokutanöz lenf nodu ile ilişkili sendrom: koroner arterler sıklıkla tutulur, aorta ve venler tutulabilir ve genellikle çocuklarda görülür.
Küçük Çaplı Damar Vaskülitleri	
WG	Solunum yollarının granülamatöz inflamasyonu ve küçük ve orta çaplı damarları etkileyen nekrotizan vaskülit (örneğin kapiller, venüller, arterioller ve arterler): yaygın nekrotizan glomerülonefrit
CSS	Astım ve eozonofiliyle ilişkili orta ve küçük çaplı damarların nekrotizan vaskülit ve eozonofilden zengin solunum yollarının granülamatöz inflamasyonu
MPA	Küçük damarları etkileyen, az ya da hiç immün depozit göstermeyen nekrotizan vaskülit (örneğin kapiller [mikroskopik poliarterit], venüller veya arteriyoller) küçük ve orta boy arterleri tutan nekrotizan arterit mevcut olabilir, pulmoner kapiller tutulur ve nekrotizan glomerülonefrit çok yaygındır.
HSP	Küçük çaplı damarları etkileyen Ig A dominant immün depozit vaskülit (kapiller, venül ve arteriyoller), artrit ve atraljiyle ilişkili, glomerül, bağırsak ve cilt tutulumu tipiktir
Esansiyel Krioglobulinemik Vaskülit	Küçük çaplı damarlarda kriyoglobulin immün depozit birikimiyle ilişkili vaskülit (kapiller, venüller ve arteriyoller), serum

		kriyoglobulinle ilişkili: cilt ve glomerül tutulumu sıktır
Kutanöz Vaskülit	Lökositoklastik	Glomerülonefrit ve sistmik vaskülit ile ilişkili olmayan izole kütanöz lökositoklastik damar inflamasyonu

Behçet hastalığı ne 1990 ACR sınıflama kriterlerinde, ne de CHCC tanımlamalarında yer almamaktadır. Tanı/sınıflandırma kriterleri uluslararası bir araştırmacı grubu tarafından belirlenmiştir (8).

Mevcut bulgular ışığında günümüzde vaskülitler için yeni sınıflandırma kriterleri ve tanı kriterlerinin belirlenmesi gerekmektedir.

Epidemiyoloji

Vaskülitler nadir görülen hastalıklardır. İnsidans, 20-100 /1000.000, prevalans 150-450 /1000.000'dur (9-11). Primer sistemik vaskülitlerin nedeni anlaşılamamıştır. Hastaların yakınlarında sık görülmesi HLA ve diğer immün cevap genleri ile ilginin saptanması, genetik katkıyı düşündürmektedir. Çevresel faktörlerin de patogeneze rol oynadığı düşünülmekle beraber, sadece silika maruziyetinde vaskülit sıklığında artış gözlenmiştir. AİV insidansı 15-20/milyon/yıl, prevalans ise milyonda 90 ila 300 arasında değişmektedir (12). Hem WG ve hem de CSS güney yarımkürenin güneyinde ve kuzey yarımkürenin de kuzeyinde daha çok görülmektedir ve bu durumun ultraviyole ışın maruziyetine bağlı olabileceği düşünülmektedir (13). WG'nun ortalama başlangıç yaşı 55-65 yaşlarıdır. MPA'nin sıklığı ileri yaş grubunda artar. Her iki sendrom da çocuklarda görülebilir, fakat oldukça nadirdir. MPA'nin sıklığı bölgelere göre değişmez. Japon ve Çin etnik gruplarında, MPA farklı bir dağılım gösterir ve MPO-ANCA pozitifliği, diğer ANCA-ilişkili vaskülitlerden çok daha sıktır (14).

Vaskülit şüphesi olan hastalarda ayrıntılı sistemik bir anamnez alınmalı ve fizik muayene yapılmalıdır. Birbiriyle ilişkili gibi görünmeyen semptom ve bulgulara çok dikkat edilmelidir. Çünkü vaskülitler ve onları taklit eden hastalıklar çeşitli multisistem bulgularla birlikte gelebilir. Nedeni bilinmeyen ateş, açıklanamayan gezici poliartrit, multipl vasküler alanda açıklanamayan infarktlar vaskülitleri akla getirmelidir (15).

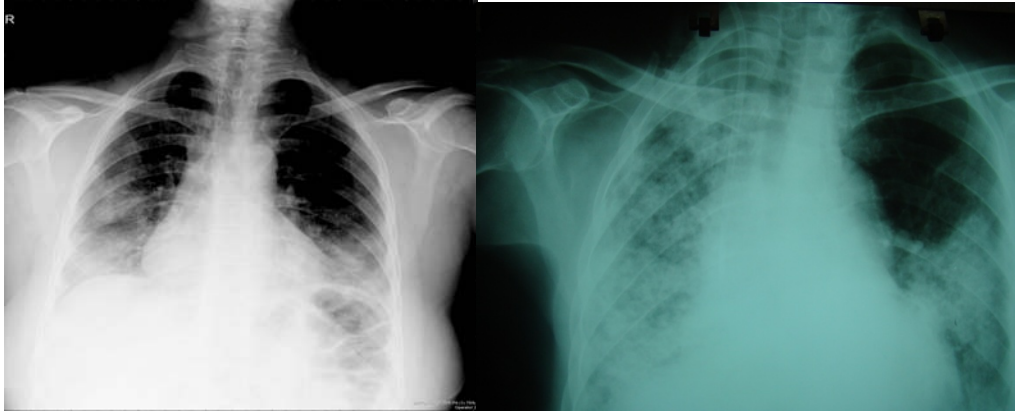
PRİMER SİSTEMİK VASKÜLİT ŞÜPHESİ OLUŞTURAN KLİNİK TABLOLAR

Bazı klinik tablolar saptanan hastalarda ayırıcı tanıda primer sistemik vaskülitler akla gelmelidir. Bu klinik tablolar şöyle sıralanabilir;

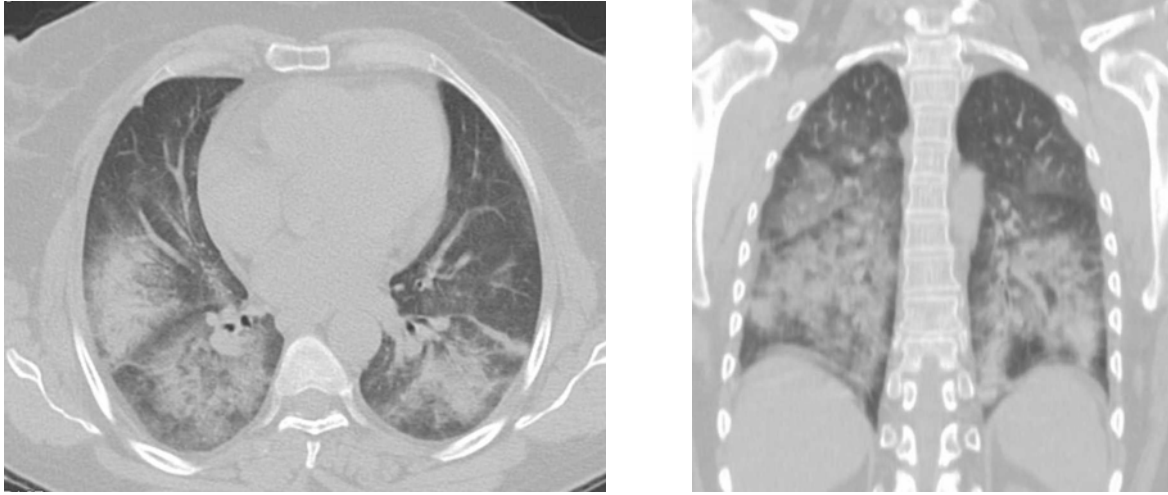
Diffüz alveoler hemoraji (DAH):

Diffüz alveoler infiltratlar, hemoptizi ve hematokrit ve/veya hemoglobinin düzeyinde düşüşten oluşan bir triaddır. Bununla birlikte hastaların 1/3'ünde hemoptizi olmaz, alveoler infiltratlar ünilateral olabilir ve hematokritte veya hemoglobinde düşmeyi dokümanate etmek güç olabilir. Dolayısıyla, özellikle, konnektif doku hastalıkları, kemik iliği transplantasyonu, kemoterapi veya yeni başlamış böbrek yetmezliği ile birlikte olan, açıklanamayan alveoler infiltratları olan hastalarda DAH akla gelmelidir. Ayrıca karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) kişinin bazal değerine göre %30'dan fazla bir artış DAH'yi düşündürmelidir. Patolojik olarak kapillerit (örn., kapillerler ve venüllerde nötrofilik vaskülit), hafif hemoraji veya hemoraji ile birlikte diffüz alveoler hasar görülebilir.

Resim 1: Diffüz alveoler hemorajili iki Wegener olgusunun PA akciğer grafileri



Resim 2: Diffüz alveoler hemorajili bir Wegener olgusundan BT kesitleri



Akut Glomerülonefrit:

Her ne kadar hızlı ilerleyici glomerulonefrit (HİGN) böbrek yetmezlikli hastaların çok küçük bir kısmını (%5) oluştursa da, daha sık rastlanan nedenlerle birlikte ayırıcı tanıda yer almalıdır. HİGN; eritrosit silendirler, hematüri (özellikle dismorfik eritrositler), proteinüriden (örn., >500 mg/d) oluşan aktif üriner sediment ve BUN ile serum kreatin düzeyinde artış ile belirlenir. Klinik olarak, ödem ve hipertansiyon gelişebilir. Tanıyı desteklemek için, idrarda mikroskopik inceleme, eritrosit silendirler veya diğer diagnostik özelliklerin dejenere olmaması için taze idrarda ve deneyimli personel tarafından yapılmalıdır. HİGN'in ayırıcı tanısında; ANCA-ilişkili vasculitler, idiopatik pauci-immün glomerulonefrit (örn., izole küçük-damar renal vaskülitleri), sistemik lupus eritematozus (SLE), Goodpasture sendromu, postinfeksiyöz glomerulonefrit, IgA nefropatisi, Henoch-Schönlein purpurası, essansiyel krioglobulinemi ve membranoproliferatif glomerulonefrit yer almaktadır (16,17).

Pulmoner Renal Sendrom:

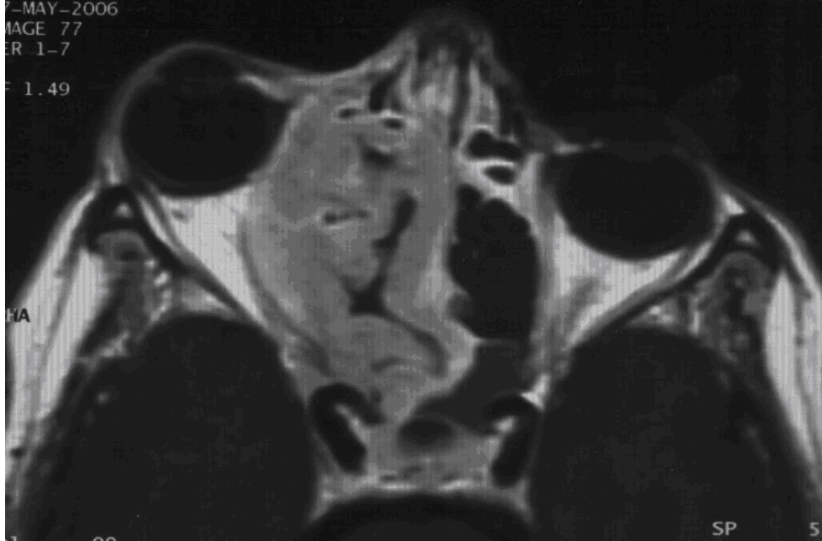
Pulmoner renal sendrom; hem DAH/pulmoner kapillerit ve hem de glomerulonefritin birlikte bulunduğu klinik tablodur. Bununla beraber, destrüktif üst veya alt havayolu lezyonu ile birlikte böbrek yetmezliği olduğu taktirde, vaskülit akla gelmelidir. Ayırıcı tanısında; ANCA-ilişkili vaskülitler, Goodpasture sendromu ve SLE yer almaktadır. Pulmoner-renal sendromlu 97 hastayı içeren bir yayında; 48 hasta ANCA pozitif (WG veya MPA'li hastalar), 7'sinde hem ANCA ve hemde anti-GBM antikorları pozitif, 6'sında ise sadece anti-GBM

antikorları saptanmıştır (18). Geriye kalan diğer olgular ise, pulmoner emboli, enfeksiyon ve lupus tanıları almıştır.

Deforme ve ülser üst hava yolu hastalıkları:

İnfeksiyöz, alerjik ve anatomik nedenlerin elimine edildiği refrakter kronik sinüzitli ve/veya belirgin ülseratif veya destrüktif yumuşak doku veya kemik lezyonları olan hastalar ANCA-ilişkili vaskülitler açısından incelenmelidir.

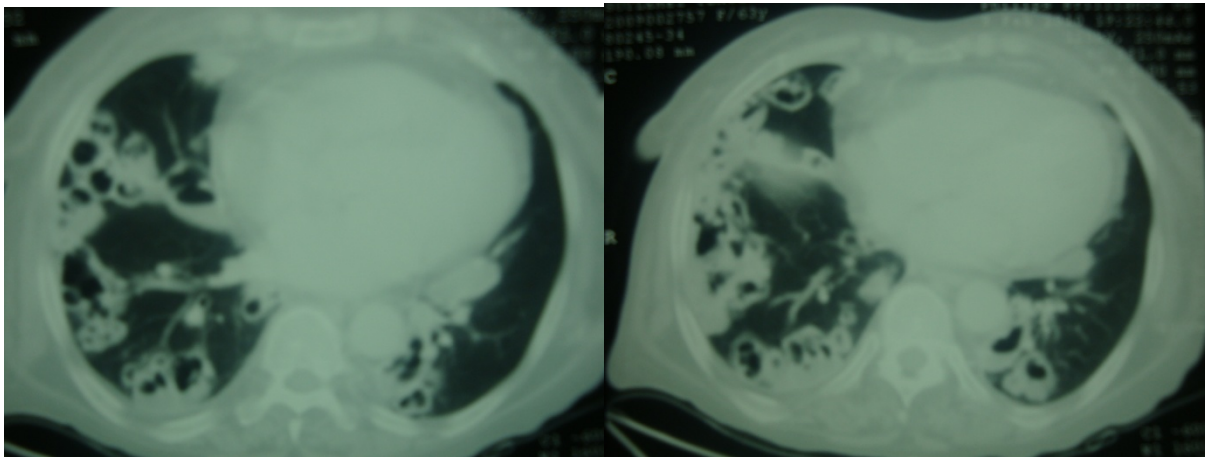
Resim 3: Periorbital kitle izlenen bir Wegener olgusu



Akciğerlerde radyolojik olarak kaviter veya nodüler hastalık:

Klinik özellikler gibi, akciğer görüntülemesinde de oldukça değişken nonspesifik anormallikler görülür. Açıklanamayan nodüller veya kaviter hastalık vaskülit şüphesini akla getirmelidir. Her ne kadar enfeksiyon ve malignite en sık görülen nedenlerse de, özellikle ANCA-ilişkili vaskülitler kuvvetle akla gelmelidir. Çünkü Wegener granülomatozlu hastaların %55-70'inde nodüller ve %35-50'sinde ise kaviter hastalık gözlenir (19,20). (Resim 4)

Resim 4: Multipl kaviter nodüller izlenen bir Wegener olgusunun BT kesitleri



Palpabl Purpura:

Fizik muayenede palpabl purpura bulunması küçük-damar, kutanöz vaskülitini akla getirir. Kutanoz (hipersensitivite) vaskülitleri sıklıkla ilaç reaksiyonlarında görülür, fakat aynı zamanda, ANCA-ilişkili vaskülitlerde, krioglobulinemi, konnektif doku hastalıkları, infeksiyonlar ve malignitede görülür. Kutanoz bulgular AİV'lerin tüm formlarında sık görülür. Hastalığın herhangi bir döneminde WG, MPA veya CSS'li hastaların en azından %40-50'inde izlenir (21-23). Başta palpabl purpura olmak üzere, dijital iskemi veya nekroz ve nekrozlu veya nekrozsuz subkutan nodüller sık görülür (24-27).

Mononöritis Multipleks:

Vaskülitler çeşitli santral veya periferik sinir sistemi bulgularına yol açabilir, fakat özellikle mononöritis multipleks mutlaka hekimin aklına vaskülit ihtimalini getirmelidir. (28, 29) Her ne kadar, mononöritis multipleks iki veya daha fazla periferik sinir dağılımında anormallik gelişimi şeklinde tanımlanırsa da, ani düşük ayak, veya bilek gelişimi gibi tek bir sinir dağılımında anormal bulgular geliştiğinde de bu durumun nedeni vaskülit olabilir. Diğer bulgular olarak, iki veya daha fazla periferik sinirin innerve ettiği alanda; ağrı, parestezi, güçsüzlük, uyuşma veya fonksiyon kaybı görülebilir. Periferik sinir sistemi tutulumu periferik nöropati formunda tüm AİV'lerde sık görülmekle birlikte, CSS ve MPA'da (%50-76), WG'na kıyasla (%10-50) daha siktir (21,22,30).

Multisistem Hastalığı:

Eşzamanlı veya art arda multipl organ sistemini tutan belirti ve bulguların alışılmadık bir şekilde birlikteliği vaskülit şüphesi uyandırmalıdır. Konstitüsyonel semptomlar, üveit, olağandışı döküntüler, artrit veya kronik sinüs hastalıkları olan kişilerde, akciğer grafisinde lezyonlar, nefes darlığı veya böbrek yetmezliği ortaya çıktığı zaman, klinisyende büyük şüphe uyandırmalıdır.

Diğerleri: Ayrıca; eozinofili ile birlikte olan veya olmayan erişkin çağda başlayan astma, retroorbital kitle, trakeal veya subglottik stenoz saptanan hastaların ayırıcı tanısında vaskülitler olmalıdır.

TANI

Vaskülit tanısı deneyimli klinisyenler için bile zor olabilmektedir. Çünkü ayırıcı tanıda ele alınan enfeksiyon, malignensi, tromboembolik hastalık ve primer romatolojik hastalıklar/konnektif doku hastalıklarına kıyasla vaskülitler daha nadir görülmektedirler (AİV insidansı 20/milyon/yıl) (9,31). Her bir antite çok sayıda klinik form ile karşımıza çıkabilir. Tanı koymak için tek bir test veya kriter yoktur.

Kabul gören sınıflandırma sistemlerinin içinde yer alan 1990 Amerikan Romatoloji Kolejinin (ACR) sınıflandırma kriterleri tanımları halen sınıflandırmada kullanılmaktadır. 1990 Amerikan Romatoloji Kolejinin (ACR) sınıflandırma kriterleri ve 1994 Chapel Hill konsensus (CHCC) tanımları (tablo2) kesinlikle tanı kriterleri olarak dizayn edilmemişlerdir ve bu amaçla kullanıldığında değerleri çok düşüktür (3,5,32-34). Vaskülit tanısı için klinisyenlerin, klinik, radyolojik, laboratuvar ve histolojik verileri entegre etmesi ve bu şekilde elde edilen verilerin kolektif olarak vaskülit tanısını destekleyip, desteklemediğini belirlemeleri gerekir. Klinisyen ne zaman vaskülit şüphelenmesi gerektiğini bilmeli ve vaskülitlerin sık rastalanan klinik tablolarına ve bulgularına aşina olmalıdır. Vaskülit ayırıcı tanı listesine almak, tanı için major basamak olarak kabul edilmektedir.

ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKOR (ANCA) İLİŞKİLİ VASKÜLİTLER

Serumda ANCA pozitifliği ile birlikte olan ve küçük-orta çaplı damarları tutan vaskülitler, ANCA ilişkili vaskülitler (AİV) olarak adlandırılmaktadır. ANCA-ilişkili

vaskülitler; Wegener granülomatozu (WG), Mikroskopik Polianjitis (MPA) ve Churg-Strauss Sendromundan (CSS) (alerjik granümatöz angiitis) oluşmaktadır. Birçok araştırmacı, akut kresentik glomerulonefrit şeklinde görülen ANCA-ilişkili renal-sınırlı vaskülit de bu grupta sınıflandırmaktadır (35).

Yakın zamanda ANCA-ilişkili vaskülitlerde terminolojik bir değişiklik öngörülmüştür. “Wegener Granülomatozu” için kişisel bir adlandırma yerine daha bilimsel bir adlandırmanın seçilmesi öngörülmüştür. WG için alternatif bir isimlendirme fikri, Dr. Wegener ve Nazi rejimi arasındaki ilişki saptandıktan sonra gelişmiş ve kişi ismi yerine patolojiyi yansıtan bir adlandırmanın hastalığı daha iyi tanımlayacağı bir çok otorite tarafından daha uygun bulunmuştur. Bunlardan biri, Puerta ve arkadaşları etik nedenlerden ötürü tercih ettikleri **“Nekrotizan Granümatöz Vaskülit (NGV)”** bir diğeri ise **“Antinötrofilik Sitoplazmik Otoantikör (ANCA)-İlişkili Granümatöz Vaskülit”**dir (36-39). Ocak 2011’de Amerikan Romatoloji Koleji, Amerikan Nefroloji Derneği ve Avrupa Romatizma Birliği board toplantısında Wegener Granülomatozu adının değiştirilerek, **“Poliangitisli granümatozis (GPA)”** şeklinde adlandırılmasına karar vermiştir (40-42). Dolayısıyla şu anda bu konuda literatürde tam bir isim karmaşası bulunmaktadır.

AİV’ler genellikle multisistemik hastalıklardır, bununla beraber, WG’nun sınırlı formları ve ANCA ilişkili renal sınırlı vaskülit gibi, bazı olgularda hastalık tek bir organ sistemi ile sınırlıdır. Bu gibi istisnalar dışında, hastalığın seyri sırasında birden fazla organ sistemi tutulur (21,22,30,43).

Karakteristik olarak ağırsif seyirli ve hızla hayati tehlike oluşturlar. Nadir görülürler, değişik formlarda klinik tablolarla ortaya çıkabilen, tanısal testleri yetersiz, geniş bir ayırıcı tanı yelpazesine sahip, deneyimli klinisyenlerce bile tanısı zor koyulan bir hastalık grubudur. Yüksek toksisiteye sahip bir tedavi gerektirdikleri için tedaviye başlamadan önce, doğru ve kesin tanıya ulaşmak için büyük bir çaba sarfedilmelidir.

ANTİNÖTROFİL SİTOPLAZMİK ANTİKORLAR

ANCA testi tanıda büyük bir önem taşır. Yaygın olarak kullanılan iki tip ANCA ölçüm metodu vardır:

- IIF (Indirect Immunofluorescence Assay)
- ELISA (Enzyme-linked immunosorbent Assay)

Bu tekniklerden IIF daha duyarlı, ELISA ise daha özgündür (44). Klinik olarak ANCA testine optimal yaklaşım, önce IIF ile tarama yapmak, eğer mümkünse, bütün pozitif sonuçları doğrulamak için ise vaskülitlere spesifik hedef antijenlere karşı ELISA testi uygulanmalıdır. Vaskülitlerle ilgili 2 hedef antijen bulunmaktadır; proteinaz 3 (PR3) ve myeloperoksidaz (MPO). Hem PR3 ve hemde MPO nötrofillerin azurofilik granülleri içinde ve monositlerin peroksidaz-pozitif lizozomları içinde bulunmaktadır. PR3 ve MPO’yu hedef alan antikörler, PR3-ANCA ve MPO-ANCA olarak adlandırılır.

ANCA-ilişkili vaskülitlerde c-ANCA ve p-ANCA olmak üzere iki major IIF paterni izlenir.

- Sitoplazmik veya c-ANCA paterninde boyanma tüm sitoplazma boyunca diffüzdür. Olguların çoğunda, PR3’e karşı gelişen antikörler bu paternden sorumludur fakat bazen MPO-ANCA sorumlu olabilir (45,46).
- Perinükleer veya p-ANCA paterninde nükleus etrafında boyanma vardır. Bu paternden sorumlu antikör genellikle MPO’ya karşı gelişen antikördür (bazen PR3).

IIF sonuçları çok spesifik değildir. C-ANCA paterninin vaskülit açısından özgüllüğü, p-ANCA paterninden daha yüksektir. Azurofilik granüller içindeki birçok protein, p-ANCA

boyanma paternine neden olabilir. Dolayısıyla, pozitif p-ANCA boyanma paterni çok sayıda inflamatuvar hastalıkta görülür ve bu nedenle vaskülitler açısından özgüllüğü düşüktür. Pozitif IIF sonucu alınan her hastada ELISA ile test yapılarak, bu paternden sorumlu spesifik antikor belirlenmelidir. Vaskülitlerle ilişkili p-ANCA tipi MPO-ANCA'dır. Diğer hedef antijenlere (elastaz, katepsin-G, lizozim, laktoferrin) karşı gelişen p-ANCA'lar ise diğer hastalıklarda (ülseratif kolit, Crohn hastalığı, primer sklerozan kolanjit, SLE, romatoid artrit) ortaya çıkmaktadır. P-ANCA paterninde immünflöresans paterni ile antinükleer antikorların (ANA) neden olduğu paternden ayırt etmek zor olduğu için, ANA'sı olan bireylerde sıklıkla IIF ile yapılan ANCA testinde yalancı pozitif sonuçlar çıkmaktadır.

Avrupa ve Amerika'da yayınlanan verilerde, değişik AİV formlarında görülen ANCA tipi oldukça değişkenlik göstermektedir. Bu farklılıkların nedenleri; seçilen kohort çalışmalarına, serum örneği alındığı zaman hastalığın yaygınlık derecesine, tanı koyulurken kullanılan kriterlere ve çalışılan metotta seçilen sınır değere (cutoff value) bağlı olabilir (47).

Proteinaz 3'e (PR3) karşı gelişen ANCA başlıca WG'lu hastalarda görülürken, myeloperoksidaza (MPO) karşı gelişen ANCA ise daha çok MPA ve CSS'li hastalarda saptanır (48). AAV'li hastalarda ANCA pozitifliği prevalansı, tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3-AAV'lerde ANCA pozitifliği prevalansı

Değişken	Anti-PR3 (c-ANCA), %	MPO (p-ANCA), %
Jeneralize NGV	70-95	0-10
Lokalize NGV	40-50	0-10
MPA	10-20	30-80
CSS	0-10	30-75

Abdou ve ark, Allenbach ve ark, Sable-Fourtassou ve ark çalışmalarından alınan verilerden belirlenmiştir (49-51).

ANCA testlerinin istemek için başlıca endikasyon küçük damar vaskülitine ait bulguların olması veya en azından açıkça bir vaskülit şüphesi bulunmasıdır. ANCA pozitifliği halen formal tanı kriterleri içinde yer almamakla birlikte, gelecekte belirlenecek tanı kriterlerinin içinde mutlaka yer almalıdır.

Klinik uygulama (44):

- IIF ile c- veya p-ANCA saptanan hastalarda, mutlaka PR3- ve MPO-ANCA için antijen spesifik ELISA çalışarak sonuçlar doğrulanmalıdır.
- Sınırlı WG olgularında %40 oranında ANCA negatifliği olduğundan, negatif ANCA sonucu WG'nu ekarte ettirmez. Ayrıca MPA'li hastaların %30'u ve muhtemelen CSS'li hastalarında %50'si ANCA negatiftir (44). Dolayısıyla klinik tablo vaskülitini düşündürüyorsa doku biyopsisi alınmalıdır.
- ANCA testinin tanı belirleme değeri klinik tabloya ve testin yapıldığı laboratuvarın güvenilirliğine bağlıdır. Potansiyel olarak toksik ilaçlarla yapılacak uzun süreli tedaviye başlamadan önce, klinik şüphe olan hastalarda tanıyı kesinleştirmek için histopatolojik bir kanıt bulmak adına her türlü girişimde bulunulmalıdır. Eğer biyopsi hemen alınamıyorsa, tedavi geciktirilmemeli, fakat tedaviye başladıktan sonra mümkün olduğu kadar erken biyopsi alınmalıdır.

ANCA testlerinin prognoz ve takip açısından klinik kullanımı:

Çoğu araştırmacı PR3-ANCA ve MPO-ANCA düzeyinin, hastalığın aktif ve / veya yaygın olduğu fazda, remisyon fazında olan ve sınırlı hastalığı olan olgulardakine kıyasla daha yüksek olduğu konusunda görüş birliği içindedir. Bununla beraber, seri ANCA düzeyi

monitörizasyonunun hastalık aktivitesi monitörizasyonunda ve relapsların belirlenmesindeki rolü halen tartışmalıdır. Prospektif olarak sık sık klinik kontrol ve sık kan örnekleme planlayan bazı araştırmacılar, hastalık aktivitesinde relapstan kısa bir süre önce, PR3-ANCA düzeyinde belirgin bir artış saptamışlardır (52-53). Son bir yayında, AİV’de klinik relaps ile serum MPO-ANCA düzeyi artışı arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır (43). Çalışmalar arasındaki bu konudaki fikir farklılıklarının muhtemel nedenleri; prospektif çalışma dizaynının olmaması, açık olarak belirlenen bir metodolojinin olmaması ve vaskülit olgularının dikkatli olarak seçilmemesi olabilir (54). Eğer takiplerde sık klinik kontrol ve kan örnekleme yapılmıyorsa, genellikle kabul edilen görüş, ANCA düzeyi monitörizasyonunun bir değerinin olmadığıdır.

MPO-ANCA ve PR3-ANCA’nın küçük damar vaskülitlerinde klinik bulguların gelişmesinde etkilerinin olduğu bilinmektedir. PR3-ANCA pozitifliği olan hastalarda, renal ve respiratuar tutulumun sık olduğu, bununla beraber MPO-ANCA pozitifliği olan hastalarda ise bu kombinasyonun oldukça az görüldüğü saptanmıştır (47). Renal tutulumla sınırlı vaskülit daha çok MPO-ANCA pozitif olan hastalarda görülmektedir (47). PR3-ANCA pozitif bütün hastaların daha çok WG veya daha az sıklıkla da MPA tanısı ile uyumlu olduğu, bununla beraber biyopsi örneklerinde granülom formasyonu sadece WG’lu hastalarda gözlenmektedir. PR3-ANCA pozitifliği olan hastalarda; MPO-ANCA pozitifliği olan hastalardan daha sık relaps gözlenmektedir. Bu bilgi AİV’li hastaların takibinin planlanmasında yararlı olabilir (47).

ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİTLERDE PATOGENEZ

Vaskülilerde ANCA’nın patojenik rolünü araştıran invitro ve invivo çalışmalar; ANCA’ların AİV’li hastalardaki vasküler hasarın patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (48,55). ANCA antijenleri nötrofillerin sitoplazmik granülleri içinde dolaşımdaki ANCA’lardan korunaklı bir şekilde bulunmaktadır. Ancak nötrofiller, tümör nekroz faktör (TNF)- α , diğer sitokinler veya mikrobial ürünlerle etkileşime girince, MPO ve PR3 nötrofil plazma membranının eksternal dış tabakasına doğru hareket eder ve ANCA’nın bağlanmasını kolaylaştırır (55,56). Bu başlangıç niteliğindeki düşük dereceli inflamasyon, invivo olarak enfeksiyona bağlı olarak gelişebilir (48,55,57). Nötrofil kaynaklı vasküler hasar modellerinde ANCA’nın organize edici bir rolü olduğu gösterilmiştir. İstirahat halindeki nötrofillerde, PR3 yüzey ekspresyonunun bireysel bazal düzeylerinin oldukça değişken olduğu ve WG’lu hastalarda yüksek derecede PR3 yüzey ekspresyonu olduğu görülmüştür ve muhtemelen bu da PR3-ANCA’nın bağlanma ihtimalini artırmaktadır (58).

ANCA’ların nötrofil-endotelial etkileşimde rolü olduğuna inanılmaktadır. ANCA’lar, nötrofil sitoplazmasındaki yapılardan aktinde değişikliklere neden olmakta ve bunun sonucunda, şeklinde ve kapiller sekestrasyonunda değişiklik oluşmakta ve küçük damar endoteline adezyonu kolaylaşmaktadır (59). ANCA ile aktive edilmiş nötrofiller, sadece endotele yapıştıkları zaman reaktif oksijen ürünlerini ve MPO ile PR3’ü de içeren litik enzimleri salarak damar duvarını tahrip ederler (56,60). ANCA’nın aktive ettiği nötrofiller ve monositler ayrıca proinflamatuvar sitokinleri salarak, monosit ve T hücreleri dahil daha fazla inflamatuvar hücrenin toplanmasına ve aktivasyonuna yol açarak, tahrip edici immün cevabı sürekli kılmaktadır (61).

ANCA’ların patogenezdaki rolüne ilişkin invivo çalışmalarda, Xiao ve arkadaşları, fare anti-MPO IgG’si verdikleri farelerde, afonksiyone T ve B lenfositlerinin yanı sıra, glomerüllerin yaklaşık olarak %15’nin hasar gördüğü, immün birikimin olmadığı fokal nekrotizan glomerülonefrit geliştiğini göstermişlerdir (62). Bir başka rat çalışmasında ise, in vivo olarak ANCA’ların nötrofillerin endotele adezyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir (63). Foucher ve arkadaşları ise, insan MPO’u ile immünize edilen ratlarda 2 hafta sonra, insan ve

rat MPO'na karşı antikor geliştiği gösterilmiştir (64). Tek akciğere, MPO içeren insan nötrofil lizozomal ekstresi ve proteolitik enzimleri infüzyonu sonucunda, akciğer parankiminde yamasal tarzda inflamatuvar hücre infiltratları ve yer yer granüloma benzer lezyonlar, dev hücreler ve alveoler hemoraji odakları geliştiğini saptamışlardır. Bu çalışmaların hepsi MPO-ANCA uygulanarak yapılmış olup, PR3-ANCA patojenitesine ilişkin yeterli çalışma bulunmamaktadır.

WG'da granülom gelişimi: Solunum sisteminin rolü

WG genellikle solunum sisteminin granümatöz bir hastalığı olarak başlar ve sonra sistemik bir hastalığa ilerleyerek PR3-ANCA-ilişkili vaskülit gelişir (65). Bu gelişim şekli, solunum sisteminde eksojen veya endojen antijenlere karşı aberran hücresel-kaynaklı immün cevabı ve sonucunda gelişen granülom formasyonunu düşündürmektedir (66). WG granülomlarında hücre tipleri; PR3+ hücre grupları (nötrofiller ve monositler), bunların etrafını çevreleyen antijen sunan hücreler ve bol miktarda T-helper tip 1 CD4+CD28-effektör memory T hücreleri ve matür B ve plazma hücreleri bulunur ve yeni gelişen bir lenfoid-benzeri dokuyu düşündürür. T hücrelerinin farklılaşmasında değişiklikler vardır, (67) efektör memory T hücrelerinin özelliklerini gösterir (68) T-helper tip 1 sitokinlerinin major kaynağı olarak CD4+CD28-T hücrelerinin, granülom oluşumunun ana hücreleri olduğu düşünülmektedir (69,70). Abdulahad ve ark. remisyonunda olan WG'lu hastalarda, defektif fonksiyona sahip çok sayıda regülatör T hücreleri olduğu ve bunun WG gelişimini ve onun relaps gösterme özelliğini açıkladığını belirtmişlerdir (71).

WG granülomları, hücresel komponentleri PR3-ANCA üretiminden sorumlu olan lenfoid bir oluşuma benzer. Voswinkel ve ark. granümatöz WG lezyonlarında, B-lenfositten zengin follikül benzeri agregatlar saptamıştır (72). İmmün sistemin PR3'ün tamamlayıcı peptidine maruz kalması, bu peptide karşı antikorlar üretebilir ve bunlar PR3 ile çapraz reaksiyona giren anti-idiotip antikorları üretebilir (73). PR3 kodlayan gen tamamlayıcı sekansları, staphylococcus aureus enfeksiyonlarında tanımlanmıştır ve WG'lu hastalarda nazal tutulumlarında var olması, PR3 otoimmünitesinde enfeksiyöz ajanların tetikleyici rolü olduğunu desteklemektedir (72).

ANCA-Negatif Vaskülitlerde Belirsizlikler ve açık yanlar:

Her ne kadar ANCA'ların, özellikle de MPO-ANCA'nın patogenezdaki rolüne ilişkin deliller varsa da, halen çok sayıda çarpıcı soru işaretleri bulunmaktadır. Örneğin, ANCA negatif bazı hastalar, MPO-ANCA ilişkili pauci-immün nekrotizan glomerulonefrit fenotipine uymaktadır. Bir çalışmada (74), ANCA-negatif pauci-immün glomerulonefritli hastalarda histolojik bulgular ve prognoz, ANCA-pozitif hastalığı olan olgularla benzer olduğu saptanmıştır. ANCA-negatif hastalığı olan olgularda, dolaşımdaki ANCA'lardan bağımsız olarak, dokularda nötrofil infiltrasyonu meydana gelmektedir ve bu nedenle, henüz tanımlanmamış otoantikorlar veya T-hücrelerine bağlı mekanizmalar var olabilir (75). WG'lu hastalarda, hastalığın sınırlı formlarında (örn., üst hava yolları) ANCA'lar sıklıkla negatif kalmaktadır. Bununla beraber hastalığın sistemik vaskülitik evreye ilerlemesiyle, ANCA'lar saptanabilmektedir (76). Bir başka tartışmalı konu da, MPO-AİV'li hastaların moniterizasyonunda, MPO-ANCA'nın yararlı olmamasıdır (77).

Kain ve ark., pauci-immün focal nekrotizan glomerulonefritin gelişimi ve orijini için moleküler bir açıklama getirerek, bazı saçaklı bakterilerle enfeksiyonun, ANCA antijenine ve lizozomal membran proteinine (LAMP)-2 karşı çapraz-reaktif otoimmüniteyi tetikleyebildiğini göstermiştir (78). Bunun sonucunda üretilen otoantikorlar ile nötrofiller aktive olmakta, invitro olarak mikrovasküler endotel hasar görmekte ve ratlarda segmental nekrotizan glomerulonefrite neden olmaktadır. Farelerde MPO-ANCA'nın pauci-immün focal nekrotizan glomerulonefrite neden olduğunu gösteren yayınlarla (62) birlikte ele alındığında,

MPO-ANCA'ların anti-LAMP-2 antikorları ile sinerjik etki göstererek hasara yol açtıkları düşünülebilir. Alternatif olarak, anti-LAMP-2 antikorları; LAMP-2'nin, MPO ve PR3 gibi sitoplazmik antijenlerin sunumundaki rolünü değiştirebilir ve bu proteinlere karşı antikor sentezine yol açabilir. Biyopsi kanıtlı aktif pauci-immün nekrotizan glomerülonefritli 84 hastanın, 70'inde (%83) klasik ANCA, 38'inde MPO-ANCA, 39'unda PR3-ANCA, 7'inde her ikisinde pozitif bulunmuştur (78). Bununla birlikte 78 hastada ise (%93) LAMP-2'ye karşı antikorların saptanması, tipik AİV'li bazı hastalarda PR3-ANCA ve MPO-ANCA negatifliğini açıklayabilmektedir.

WEGENER GRANÜLOMATOZU

WG en sık görülen ANCA-ilişkili vaskülitir. WG, nekrotizan, küçük ve orta damar vaskülitidir. En sık üst havayolları, alt havayolları ve böbrekleri tutar. Üst havayollarında veya akciğerlerde izole klinik bulgularla seyreden “sınırlı” formu, olguların yaklaşık olarak ¼'ünü oluşturur (79). Bununla beraber bu ayrım oldukça yapay bir ayrımdır; çünkü sınırlı hastalığı olan olguların çoğunda daha sonra sistemik tutulum gelişir. Bununla beraber WG bir multisistem hastalığı olup, bulguları tutulan alana göre değişkenlik gösterir. WG her yaşta gelişebilir (ortalama 40-55 yaş) ve erkeklerle bayanlarda eşit oranda görülür. WG görülme sıklığı 3/100.000 dir. Artmış familial risk bulunamamıştır (9,80).

WG'da üst solunum sistemi, alt solunum sistemi ve böbrekler haricinde tutulan diğer organ sistemleri şunlardır (81):

- Eklemler (myalji, artralji, artrit)
- Göz (konjüktivit, episklerit, üveit)
- Deri (veziküller, purpurik ve hemorajik lezyonlar, subkutan nodüller)
- Sinir sistemi (mononöritis multipleks, kranial sinir anormallikleri, eksternal oftalmopleji, tinnitus, işitme kaybı)
- Kalp (perikardit, myoakardit, iletim sistemi anormallikleri)
- Daha az sıklıkla, gastrointestinal sistem, subglottis veya trakea, alt genitoüriner sistem (prostat veya üreter dahil), parotis bezleri, tiroid, karaciğer veya meme

Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) WG ile ilgili çalışmalara alınan hastaları standardize etmek için aşağıdaki sınıflandırma kriterleri belirlemiştir ve diğer vaskülit formlarından ayırmasına yardımcı olmuştur. ACR kriterlerinin WG ile MPA'ı ayırma değeri düşüktür (32).

- Nazal veya oral inflamasyon (ağrılı veya ağrısız oral ülserler veya pürülan veya kanlı nazal akıntı)
- Akciğer grafisinde nodüller, fiks infiltratlar, kaviteler
- Anormal üriner sediment (kırmızı hücre silendirleri ile beraber olan veya olmayan mikroskopik hematüri)
- Arter ve perivasküler alan biyopsisinde granümatöz inflamasyon

Bu dört kriterden iki veya daha fazlasının olması halinde duyarlılık %88 ve özgüllük %92'dir (32). ACR MPA için kriterleri belirlemediği için, bu kriterler WG'nu ne MPA'den ve ne de WG'nu non-vaskülitik hastalıklardan ayırma yeterliliği yetersizdir (82). CHCC'de, (tablo:2) WG ve MPA immün birikimin yokluğu ile diğer sistemik küçük damar vaskülitlerinden ayırt edilmektedir.

KLİNİK

Klinik spektrumu oldukça geniştir. Solunum sistemine sınırlı olabildiği gibi, organ yetmezliğine, ölüme yol açabilir. Aslında WG'lu bütün hastalarda (klasik veya sınırlı), üst hava yolu veya akciğer tutulumu vardır ve hastaların büyük bir kısmında her ikisi birliktedir. Nonspesifik şikâyetler; ateş, iştahsızlık, kilo kaybı ve kırıklık sıklıkla bulunur.

Üst solunum sistemi: WG'na bağlı üst solunum sistemine ilişkin en sık rastlanan semptom ve bulgular (83-86);

- Nazal krutlanma,
- Sinüs ağrısı,
- Kronik rinosinüzit,
- Nazal obstrüksiyon,
- Koku alma bozuklukları,
- Pürülan/kanlı nazal akıntı,
- Epifora,
- Sinüslerde mukosel oluşumu,
- Kronik komplikasyonlar; nazal septal perforasyon, eyer burun deformitesi, işitme kaybı ve trakeal kollaps (83)
- Üst hava yolları tutulumunda daha az görülen bulgular; ses kısıklığı, sitridor, oral ülserler, kulak ağrısı, proptoz ve görme kaybı ile beraber olan orbital psödotümör (87)

Bir başka sistemik vaskülit olan CSS de, kronik rinosinüzit ile karakterizedir. Bununla beraber, eşlik eden hastalıkla ilişkili bulgular farklıdır ve bunlar; nazal polipozis, astma ve eozinofilidir. CSS'e bağlı sinonazal hastalığın nekrotizan olma ihtimali, WG'dan daha azdır (79).

Alt solunum sistemi: Pulmoner tutulumu olan hastaların 1/3'ünde, belirgin semptomlar olmayabilir. Başlıca semptomlar; öksürük, hemoptizi (alveoler hemorajiye ve/veya trakeobronşial hastalığa bağlı), dispne ve plöretik ağrıdır. Bu semptomlara, pulmoner konsolidasyon, pulmoner nodüller ve/veya plevral effüzyona ait bulgular eşlik edebilir. Pulmoner semptomlara genellikle üst solunum sistemi semptom ve bulguları eşlik eder. Trakeobronşial sistemde granülomlar gelişebilir. Trakeal tutulum subglottik stenozla sonuçlanabilir.

Alveoler hemoraji: Diffüz alveoler hemoraji (DAH) WG'nun önemli ve yaşamı tehdit eden, pulmoner bulgularından biridir (10-16). Hastaların %5-45'inde gelişir, hastalığın ilk bulgusu olabilir (87,88). Glomerulonefrit eşlik ettiği zaman pulmoner-renal sendrom olarak adlandırılır. Ayrıntılı bilgiye ayrı bir konuda ulaşabilirsiniz.

Renal tutulum: Renal tutulum olguların %40'ında başlangıçta, %70-80'ninde ise hastalığın seyri sırasında gelişir (89). Fokal segmental nekrotizan glomerulonefrit gelişir. Buna bağlı laboratuvar bulguları saptanır. Böbrek yetmezliğine yol açabilir.

LABORATUVAR BULGULARI

Pulmoner tutulum da dahil olmak üzere, WG'unda laboratuvar bulguları genellikle nonspesifiktir. En sık rastlanan bulgular; lökositoz, trombositoz ($>400,000/\text{mm}^3$), eritrosit sedimentasyon hızında belirgin artış ($>100 \text{ mm/saat}$) ve normokrom, normositik anemidir (81). Sınırlı WG'da plazma kreatin düzeyi ve idrar tetkiki normal olabilir. Buna karşın klasik WG'lu hastalarda ise, değişen düzeylerde plazma kreatin düzeyinde artış, hafif ila orta

derecede proteinüri ve hematüri, lökosit, eritrosit ve diğer hücre silendirleri ile aktif üriner sediment gözlenir.

Antinötrofil sitoplazmik antikörler (ANCA): Aktif WG'lu hastaların (hem akciğer ve hem de böbrek tutulumu olan) %90'ında serumda ANCA pozitifdir (82). WG'lu hastaların çoğunda IIF ile c-ANCA, ELISA ile de proteinaz 3'e karşı gelişen otoantikörler, yani PR3-ANCA saptanır. Az bir kısmında ise MPO'a karşı gelişen p-ANCA pozitifdir.

SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Hem restriktif ve hem de obstrüktif patern görülebilir (82).

- En sık görülen bulgu, hava akımında obstrüksiyon ve sıklıkla buna eşlik eden karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde düşüklüktür.
- Hava akımında obstrüksiyon, trakeal obstrüksiyonun veya lobar kollapsın habercisi olabilir.
- Diffüz interstisyel tutulum olan olgularda akciğer hacimlerinde düşüklük saptanır.
- DLCO; aktif alveoler hemorajisi olan hastalarda belirgin olarak artar.
- Tedaviyi takiben akciğer fonksiyonları sıklıkla iyileşir, bununla beraber difüzyon kapasitesi normale dönmeyebilir.

RADYOLOJİ

Akciğer grafisi: WG'lu hastaların büyük bir kısmında, akciğer grafisinde bulgular vardır, ancak görünümeler oldukça değişkendir. Aynı hastada aşağıdaki radyolojik bulguların biri veya daha fazlası görülebilir;

- Kaviteleşebilen nodüller
- Alveoler opasiteler
- Diffüz belirsiz opasiteler
- Lober veya segmental atelektazi
- Plevral opasiteler
- Hiler adenopati

Sınırlı veya klasik WG'lu hastaların bulguları arasında belirgin bir fark yoktur (21).

En sık görülen radyolojik bulgular nodüller (%40-90) ve yama şeklinde veya diffüz opasitelerdir (%20-50) (90,91). Pulmoner parankimal nodüller tek veya multipl olabilir ve çapları ise bir kaç milimetre-10 cm arasında değişir. Nodüller tipik olarak diffüz dağılımlıdır ve %25-50 oranında kaviteleşirler (92). Kenarları iyi veya kötü sınırlı olabilir. Fokal segmental opasiteler ve/veya atelektazilerde olabilir ve bunun nedeni sıklıkla granülomatöz inflamatuvar yapıdan oluşan endobronşial tutulumdur. Daha az sıklıkla görülen diğer lezyonlar; plevral effüzyon, bilateral diffüz opasiteler (genellikle alveoler hemorajiye bağlı), hiler adenopati, spontan pnömotoraks (subplevral kaviter nodülün ruptürüne bağlı), kavite içinde fungus (örn., aspergilloma) topudur.

Bilgisayarlı tomografi: BT, akciğer grafisinde görülemeyen veya daha önce şüphelenilmeyen nodül içinde bir kaviteleşmeyi veya alveoler opasiteleri ve diğer lezyonların ortaya çıkarılması için faydalıdır. İlave olarak BT sıklıkla vaskülit düşündürülen diğer bulguların da görülmesini sağlar ve vaskülit şüphesi gelişir (92).

BT bulguları;

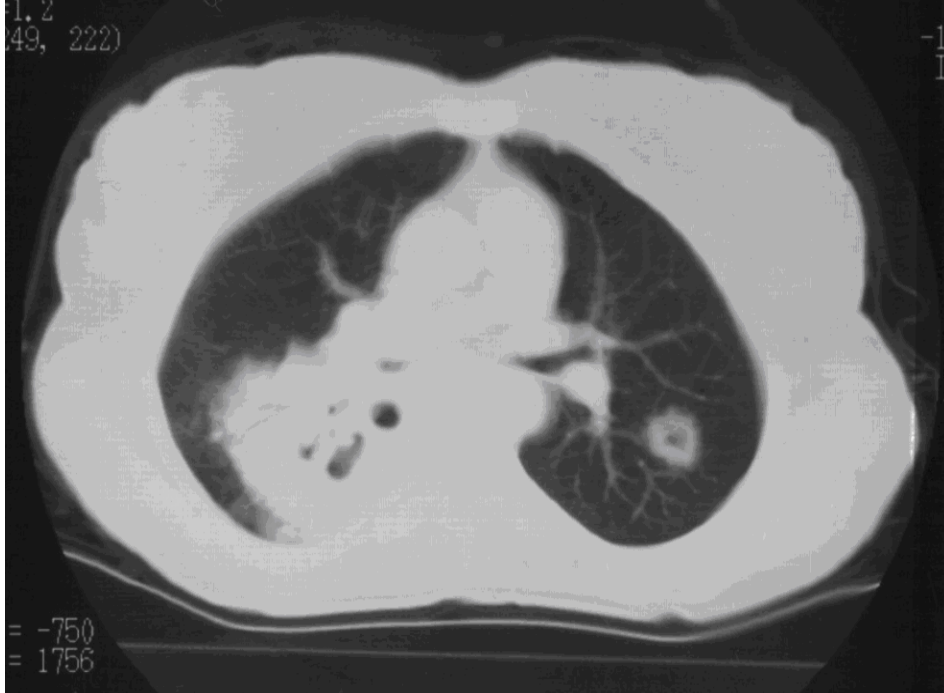
- Nodüllere ve kavitelere uzanan damarlar (besleyici damar)
- Pulmoner mikroinfarktları düşündürülen küçük periferik, kama şeklinde dansiteler
- Sıklıkla bronşial lümenin daralmasına bağlı, lobar segmental ve subsegmental bronkovasküler dalda tıkaç (cuffing)

- Genişlemiş, irregüler ve yıldız şeklinde periferik pulmoner arterler (“vaskülit” bulgusu) (25)
- Trakeal veya bronşial stenoz

Diğer BT bulguları (92) :

- Boyutları bir kaç milimetre ila 10 cm arasında nodüller
- Yama şeklinde veya diffüz, buzlu cam veya konsolidasyon şeklinde opasiteler (diffüz pulmoner hemorajiye veya aktif vaskülitte bağlı olabilir). Bazen, konsolidasyon alanında kavitasyon gelişebilir
- Retiküler patern, interlobüler septal kalınlaşma veya balpeteği görünümü (hastaların az bir kısmında)
- Hiler adenopati

Resim 5: Konsolidasyon ve kaviter nodül görünümü olan bir Wegener olgusu



Biyopsi: Sinonazal biyopsilerde tipik olarak, nekroz ve kronik enflamasyon görülür, vaskülit seyrek olarak görülür. Orbital psödötümör, trakeobronşial sistemdeki endobronşial lezyonlarda granülomatöz doku saptanabilir. Böbrek biyopsilerinde ise fokal segmental, nekrotizan, kresentik glomerulonefrit ile birlikte elektron mikroskopta immünfloresanla çok az sayıda immün kompleks izlenebilir.

TANI

WG tanısı, uygun klinik ve radyolojik bulguları olan bir hastada, histopatolojik olarak vaskülit veya granülomatöz inflamasyon ve kanda PR3-ANCA saptanarak konur.

TEDAVİ

Tedavinin başlıca hedefleri; remisyon sağlamak ve hastalığa veya tedaviye bağlı geri dönüşümsüz organ hasarını önlemektir. Bu nedenle mümkün olduğu kadar çabuk tanıya

varmak ve uygun tedaviye başlamak gerekir. Hava yolları ve akciğerdeki hastalığın tedavisi, medikal ve nonmedikal tedavi şeklindedir. Hava yollarını tutan hastalık uygun bir medikal tedaviye genellikle iyi cevap verir. Ancak bazı hastalarda trakeobronşial stenoz gibi sekel gelişir ve böyle hastalarda nonmedikal tedavi olarak, dilatasyon ve stent yerleştirilmesi gerekebilir. Vaskülit tedavisi; önce remisyon indüksiyonu ve bunu takiben, idame tedavisinden oluşmaktadır. Güncel tedavi; hastalığın ağırlığına ve yaygınlığına dayanarak belirlenir ve buna göre hastalık 3 gruba ayrılır; 1. lokalize ve/veya erken, 2. tehdit edici organ tutulumu ile birlikte jeneralize hastalık ve 3. ağır / hayatı tehdit edici organ tutulumu (Tablo 4) (77,93). Amerika ekolünde ise 1-sınırlı hastalık (lokalize, erken hastalığın yerine) 2-ağır (jeneralize ve ağır hastalığın yerine) şeklinde iki gruba ayrılır (tablo 4).

A-Remisyon İndüksiyon Tedavisi

1. Lokalize / erken sistemik hastalık

İnisiyal tedavi ya siklofosfamid (CYC) (günlük oral 2 mg/kg veya 2 veya 3 haftalık aralarla 15mg/kg IV pulse şeklinde) veya methotreksat (MTX) (15 mg/ hafta olup, 12 haftada maksimum 20-25 mg/hafta doza yükselen) ile yapılmalıdır. MTX ile relaps oranı yüksek olabilir (Kanıt A). Progresyon veya relaps olduğunda CYC ile tedavi edilmelidir (93).

2. Jeneralize/tehdit edici organ tutulumu

Jeneralize/tehdit edici organ hastalığında inisiyal tedavi CYC (günlük oral 2 mg/kg veya 2-veya3-haftalık aralarla 15mg/kg IV pulse şeklinde) ve steroidleri (1 mg/kg, 60 mg) içermelidir (Kanıt A). CYC sürekli düşük doz, oral tedavi şeklinde veya başlangıçta 2 haftalık ve daha sonra 3-haftalık intervallerle IV puls tedavisi şeklinde verilebilir (Kanıt A) Remisyon oranları ve relaps riskinde artış olmaması açısından, oral ve IV tedavi rejimleri arasında bir fark yoktur (Kanıt A). Sürekli oral düşük doz CYC tedavisinde total CYC dozu daha yüksektir ve enfeksiyon riskinde belirgin artış söz kosudur. Eğer başarılı bir remisyon sağlanmışsa; sürekli düşük doz oral CYC kullananlarda 3. ayda ve pulse IV CYC kullananlarda 3-6 ayda idame tedaviye geçiş yapılır (Kanıt A). Her iki grupta da, hastalıkta başarılı bir remisyon sağlanmışsa, maksimum remisyon indüksiyon tedavisi süresi olarak 6 ay hedeflenmelidir (93).

3. Ağır / hayatı tehdit edici hastalık

Ağır böbrek yetmezliği ile gelen AİV'li hastalar (kreatin >500µmol/l) CYC (ya IV puls veya sürekli düşük doz oral) ve steroidlerle (1 mg/kg, 60 mg veya intravenöz steroidler, puls steroid tedavisi (500-1000 mg/gün metilprednizolon) birlikte adjuvan plazmaferez ile tedavi edilmelidirler (Kanıt A). Plazmaferez; pulmoner hemoraji gibi diğer hayatı tehdit eden diğer hastalık göstergelerinde de düşünülmelidir (Kanıt C) (93).

B-İdame Tedavi

4 hafta sonra eğer iyileşme varsa prednizolon azaltılır. 6-9 ay içinde kesilir. CYC remisyon sağlamak için sadece ilk 3 ile 6 ay kullanılmaktadır. Başarılı bir remisyonu teminini takiben, CYC bırakılmalı ve günlük azatioprin veya haftalık MTX metotreksata geçiş yapılmalıdır. (Kanıt A) **Remisyonu takiben** Azatioprin veya metotreksatla tedaviye en az 24 ay devam edilir. (Kanıt B)) ANCA pozitifliği devam eden hastalarda 5 yıla kadar immünsupresyona devam edilmelidir (Kanıt C) (93).

WG'da remisyon tayini yaparken Birmingham vaskülit aktivite skorlaması (BVAS) kullanılabilir. Böylece hastalığın oluşturduğu hasarın bulguları ile aktiviteyi gösteren bulgular arasında ayırım yapılabilir (94).

CYC'e intoleransı olan hastalar:CYC'e intoleransı olan hastalarda, alternatif tedavi olarak; MTX, azothioprine, leflunomide veya mycophenolate mofetil verilebilir (Kanıt B,C)

Ek tedavi olarak; glukokortikoid tedavisi verilenlere osteoporoz profilaksisi, glukokortikoid ile immünsupresiv tedavi verilenlere ise pnömosistis pnömonisi için profilaksi uygulanmalıdır.

Tablo 4: WG'da hastalık kategorizasyonu (95)

Çalışma Grubu	Klinik subgrup	KBB ve Akciğer dışı sistemik	Tehdit edici vital organ fonksiyo bulgusu	Diğer tanımlamalar	Serum Kreatinin (μ m)	Araştırma
EUVAS	Lokalize	Hayır	Hayır	Konstitüsyonel Semptom yok, Tipik olarak	<120	NORAM CYCAZARE MEPEX SOLUTION
	Erken sistemik	Evet	Hayır	Konstitüyonel Semptomlar var, ANCA pozitif	<120	
	Yaygın	Evet	Evet	ANCA pozitif	<500	
	Ağır	Evet	Organ yetmezliği	ANCA pozitif	>500	
	Refrakter	Evet	Evet	Standart tedaviye yanıtız	Herhangi bir değer	
WGET						
	Sınırlı	Evet	Hayır	Eritrosit silendirleri yok, Kreatinde bazal değerin >%25 artış yok	Eritrosit silendir yok, Kreatinde bazal değerin >%25 artış yok	WGET
	Ağır	Evet	Evet	Sınırlı olarak sınıflandırılmayan herhangi	Herhangi bir değer	WGET

EUVAS: Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu, (AVRUPA EKOLÜ)

WGET: Wegener Granülomatoz Etanercept çalışması (Amerika EKOLÜ)

MİKROSKOPİK POLİANJİTİS (MPA)

MPA arteriolleri, venülleri ve kapillerleri etkileyen sistemik nekrotizan bir vaskülitir. MPA'nın WG ile birçok benzer yanı vardır. Erkeklerde daha siktir ve ortalama başlangıç yaşı 50'dir (96).

Pulmoner tutulum hastaların %50'sinde bulunur ve alveoler hemoraji şeklinde olan bu tutulum, yaşam tehdidi oluşturur. Hastaların tama yakınında hızlı progressif glomerulonefrit vardır ve MPA pulmoner renal sendromun en sık görülen nedenidir (97,98).

Klinik

Klinik sıklıkla subakut seyirlidir. Sinsi uzun süreli prodromal fazda vaskülitler için spesifik olmayan semptom ve bulgular olarak; halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, gece terlemeleri, ateş, artraljiler, myaljiler, kilo kaybı veya hemoptizi görülür. Bu semptomlar daha akut karakteristik hastalık formunda önce haftalar veya aylar içinde devam edebilir. Ayrıca abdominal ağrı, hipertansiyon ve renal yetmezlikle sonuçlanabilen hızlı progressif glomerulonefrit (RPGN) görülebilir. Primer RPGN geçiren hastaların ayırıcı tanısında mutlaka MPA akla gelmelidir. Akciğer tutulumu olan MPA'lı hastalar pulmoner hemoraji ile gelirler ve dolayısıyla genellikle nefes darlığı ve hemoptizi şikâyetleri vardır. MPA'de görülen diğer diğer organ tutulumları ve oranları tablo 5'de sunuldu.

Histoloji

Histolojik olarak, akciğerlerde alveoler hemoraji ve nötrofilik kapillerit görülür. Hemosiderin içeren makrofajlar taze kan ve fibrinle karışmıştır. Kapillerite bağlı alveoler septalarda nötrofiller vardır ve buna karşın alveol boşluklarında nötrofil olmaması vaskülit tanısını düşündürür. Buna karşın granülom görülmez. Granülomların, dev hücrelerin ve eozinofilinin olmaması MPA'in diğer ANCA-ilişkili vaskülitlerden ayrımını sağlar. Böbrek biyopsisinde tipik olarak segmental nekrotizan glomerulonefrit saptanır ve sıklıkla kresentler eşlik eder. İmmünfloresens ve elektron mikroskopisinde pauci-immündür.

Tanı

Erken tanı koymak önemlidir, çünkü tedaviye erken başlayarak hem ölüm ve hem de organ yetmezliği önlenmiş olur. MPA tanısı, uygun klinik tablo ve doku biyopsisi bulgularına dayanır. WG tersine MPA'da granümatöz enflamasyon bulunmaz. Akciğer patolojisinde kapillerit görülür ve antiglomerüler bazal membran hastalığından farklı olarak, lineer immünflöresans yoktur. Renal histoloji WG'a benzer ve bir kaç tane veya hiç immün kompleksin izlenmediği fokal segmental nekrotizan glomerulonefrit saptanır.

Laboratuvar

Vaskülit düşündürülen semptomlarla gelen hastalarda, ANCA testi istenmelidir. MPA'de primer olarak MPO-ANCA, olguların yaklaşık olarak %20'inde alternatif olarak PR3-ANCA saptanır ve en az %10'unda ise ANCA negatiftir (99). Renal tutulumun olmadığı MPA'lı 66 hastayı içeren bir çalışmada, sadece %48'inde ANCA pozitifliği görülmüştür (100). Böbrek tutulumu olan hastalarda, idrarda hematüri, proteinüri, eritrosit silendirleri, kanda ise üre ve kreatin yüksekliği saptanabilir. Rutin laboratuvar testleri genellikle nonspesifiktir; lökositöz, trombositöz (>400,000/microL), eritrosit sedimentasyon hızında ve C-reaktif proteinde yükseklik, normokrom normositik anemi görülebilir.

Diğer testler; ANA, C3, C4, kriyoglobulinler, hepatit serolojisi, HIV taraması, karaciğer fonksiyon testleri ve kan kültürü, benzer konstitüsyonel semptomlar görülen diğer hastalıkları ekarte etmeye yarar.

Tablo 5: MPA’de bulgular (17)

Klinik bulgular

RPGN, 100%
Konstitüsyonel semptomlar, % 70–80
Artralji/miyalji, %50–65
Kutanöz tutulum,% 50–65
Mononöritis multipleks, %15–50
GIS tutulumu, %30–45
Pulmoner hemoraji/hemoptizi, %10–30
Oküler tutulum, %0–30
Kardiak tutulum, %10–20
Üst hava yolu tutulumu, %0–15

Radyolojik bulgular

Infiltratlar, %10–30
Mikroanevrizmalar, %0–15

Laboratuvar bulguları

Böbrek yetmezliği, %70–100
Proteinüri,% 80–90
Hematüri,% 65–90
p-ANCA, %50–75
c-ANCA, %10–15 Anti-MPO, %35–65

Radyoloji

Alveoler hemoraji gelişen hastalarda PA akciğer grafisinde, infiltrasyon veya konsolidasyon alanları izlenir.

Ayırıcı tanı

Astma ve eozinofili CSS ile MPA ayırımını sağlar. Histopatolojik olarak granülomların ve dev hücrelerin olmaması WG’den ayırımını sağlar (12). MPA, orta çaplı müküler arterlerin vaskülitisi olan klasik poliarteritis nodosadan (PAN), klinik tablo ve ANCA ile ayırılır. Klasik PAN’ın ana özellikleri; renal enfarktlar, renal vaskülit ve visseral anevrizmalardır. MPA’lı hastaların ¾’üne yakını ANCA pozitifdir, klasik PAN’da ise ne PR3 ve ne de MPO-ANCA saptanmaz (82).

Tedavi: Wegener granülomatozu ile aynı tedavi protokolu uygulanmaktadır. MPA steroidlere ve siklofosfamide cevap verir ve tam iyileşme hastaların yaklaşık olarak %70’inde görülür

CHURG-STRAUSS SENDROMU (CSS)

Churg-Strauss sendromu (CSS) aynı zamanda alerjik granülomatöz angitis olarak ta adlandırılır. Kronik rinosinüzit, astma ve periferik kanda eozinofili ile karakterize bir multisistem hastalığıdır (101-103). En sık tutulan organ akciğer, bunu takiben de deridir. Bununla beraber CSS kardiyovasküler, gastrointestinal, renal ve santral sinir sistemi gibi bir çok organ sistemini tutabilir. CSS’e bağlı morbidite ve mortaliteden daha çok ekstrapulmoner organ tutulumları sorumludur.

Epidemiyoloji:

CSS'in tanı ile ilgili belirsizliklerden ötürü, epidemiyolojisine ait bilgiler karışıklık göstermektedir. Major vaskülit formlarının yaklaşık olarak %10'u CSS'dur (104). Üç ANCA-ilişkili vaskülitte en az sıklıkla görüleni CSS'dir (103). Tanı anında ortalama yaş 40'tır. Altmış beş yaşın üstündeki popülasyonda CSS nadir görülen bir vaskülitir (105,106). Prevalans 3/1000.000'dur ve her iki cinsde de eşit görülür (107). Fransa'da genel popülasyonda yapılan bir çalışmada prevalans 10.7/1000.000 olarak bulunmuştur (108). Çocuklarda ve adolesanlarda nadir olup; bu yaş grubunda görülürse, ağır pulmoner ve kardiovasküler hastalıkla, daha agresiv bir seyir gösterir (109). CSS'de kadın veya erkek hakimiyeti görülmez (110) .

TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

CSS; antijenler (tam olarak tanımlanmamış), bazı enfeksiyöz ajanlar (örn.,Aktinomiçesler gibi), ilaçlar (makrolidler, karbamazepin, kinin gibi) veya alerjik hiposensitizasyon, veya vaksınasyona karşı inflamatuvar cevabı takiben gelişebilir.

İLAÇLARLA İLİŞKİSİ:

Bir çok ilacın CSS'nun ortaya çıkmasında rolü vardır. Astım tedavisinde kullanılan lökotrien antagonistleri, inhale glikokortikoidler ve omalizumab gibi ilaçların nedensel bir ilişkiden çok, ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir.

Lökotrien antagonistleri: CSS'nin steroide bağımlı astmalı hastalarda oral steroid dozu azaltılırken, lökotien antagonistleri (LA) (zafirlukast, montelukast, pranlukast, zileton gibi) ile tedavi edilen hastalarda nadir görülen bir komplikasyon olarak bildirilmektedir (111, 112). LA'nin maskelenmiş CSS'nu şu şekilde ortaya çıkardığı düşünülmektedir (113,114).

- LA'leri glikokortikoidlerin bırakılmasını kolaylaştırır ve CSS'nin ortaya çıkmasına yol açar.
- Tanı koyulmamış fakat agreve olan CSS'li bir hastaya semptomlar kötüleştiği için LA ile tedavi verilir. Ancak CSS'i kontrol altına almakta yetersiz kalır ve hastalık aşikar hale gelir.

Bununla beraber bazı hastalarda LA'nin CSS gelişiminde nedensel bir rol oynama olasılığını ekarte etmek güçtür (115-117).

İnhale glukokortikoidler: Bazı hastalarda sistemik glukokortikoidlerin dozunu azaltmak için inhaler glukokortikoid başlandığı veya dozu artırıldığı zaman baskılanmış CSS'nin semptomatik hale geldiği düşünülmektedir (118).

Omalizumab: CSS ağır astımın tedavisi için omalizumab verilen hastalarda bildirilmiştir (119,120). CSS'nin semptomlarının, omalizumab ile tedaviden önce veya sistemik steroidlerin doz azaltımı ile eş zamanlı ortaya çıkması, omalizumabın CSS'in kötüleşmesine veya aşikar hale gelmesine neden olduğunu düşündürmüştür.

Kokain: Serbest bazlı kokain kullanımına bağlı, CSS'e benzer bir vaskülit saptanmıştır (121). Kokain kullananlarda CSS tanısı komplikedir, çünkü hem akut ve hem de kronik eozinofilik pnömoni kokain toksisitesinin bulgularıdır ve kokaine bağlı destrüktif burun lezyonları olan hastaların çoğunda ANCA pozitif saptanır (122). Bu hastalardaki ANCA hedef antijen olarak

nötrofil elastaza karşı gelişen ANCA'dır, ancak bazen PR3 ve diğer serin proteazlara karşı gelişen otoantikörlerde görülebilir (123).

PATOLOJİ

Etkilenen herhangi bir organda CSS'nin major histopatolojik bulguları şunlardır (104);

- Eozinofilik infiltrasyon
- Belirgin ve bazen oldukça yaygın nekroz alanları
- Özellikle küçük arterlerde ve venlerde eozinofilik ve dev hücreli vaskülit
- İnterstisyel ve perivasküler nekrotizan granülomlar

Akciğerlerdeki patolojik bulgular (104); astmatik bronşit, eozinofilik pnömoni, ekstrasvasküler granülomlar veya vaskülit (arterleri, venleri, kapillerleri etkileyen) görülebilir. Aynı zamanda alerjik granülomlar diye de adlandırılan CSS'deki granülomlar; nekrotik eozinofillerden oluşan nekrotik santral zonlu çevreleyen, multinükleer dev hücreler ve sınırda histiositlerden oluşur. Vasküler infiltratlar ise sıklıkla; kronik inflamatuvar hücreler, eozinofilik infiltratlar, epitelioid hücreler, multinükleer dev hücreler ve/veya nötrofillerden oluşur. Diffüz pulmoner hemoraji ve kapillerit görülebilir.

Endomyokardial biyopsilerde; tipik olarak eozinofilik infiltrasyon ve endomyokardit görülür, vaskülit görülmez (124). Böbrekte ise en sık nekrotizan kresentik glomerülonefrit olmak üzere, eozinofilik interstisyel nefrit, mezenşial glomerülonefrit ve fokal segmental glomeruloskleroz da görülür (125).

Cilt biyopsilerinde; eozinofil infiltrasyonu ile birlikte olan lökositoklastik vaskülit görülür (126). Dermal sinir liflerinde granülomlar ve/veya eozinofilik infiltrasyonda saptanabilir.

Histopatolojik bulgular hastalığın fazına göre değişkenlik gösterebilir (124);

- Prevaskülitik fazda; vaskülit olmaksızın dokularda eozinofilik infiltrasyon
- Vaskülitik fazda; damar duvarlarında nekrotizan vaskülitten çok, nondestrüktif infiltrasyon izlenir
- Postvaskülitik fazda iyileşen vasküler lezyonlar organize trombüse benzer, fakat elastik tabakada yaygın destrüksiyon da eşlik eder. Bu geç fazda eozinofilik infiltrasyon olmayabilir.

KLİNİK ÖZELLİKLER

Hastalığın fazları: Lanham ve arkadaşları. CSS'nda klinik olarak tipik 3 ardışık faz tanımlamıştır. Ancak bu fazlar her zaman açık olarak ayırt edilemez (107,127).

- **Prodromal faz:** Bu faz hastaların yaşamlarının 2. ve 3. dekadlarında gelişir. Atopik hastalık, sinüzit, alerjik rinit ve astma ile karakterizedir.
- **Eozinofilik faz:** Bu fazın özellikleri; periferik kanda eozinofili ve özellikle akciğer ve gastrointestinal sistem olmak üzere birçok organda eozinofili mevcudiyetidir. CSS'li hastaların yaklaşık olarak %40'ı sistemik vaskülit gelişmeden önce pulmoner opasiteler, astma ve periferik eozinofili ile gelirler (107).
- **Vaskülitik faz:** Yaşamın 3. ve 4. dekadlarında, sıklıkla orta ve küçük-çaplı damarlarda hayati tehlike oluşturan sistemik vaskülit gelişir. Sıklıkla vasküler ve ekstrasvasküler granülomlar oluşur (21). Vaskülitik faz öncesinde nonspesifik konstitüsyonel semptom ve bulgular, özellikle de, ateş, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk gözlenir.

Astma ve akciğer hastalığı: Astma CSS'nun en önemli, ana klinik özelliğidir ve hastaların %95'inden fazlasında görülür. 32 yıllık bir çalışmada, CSS'lu 96 hastada en sık rastlanan özelliğin astma, ikinci sırada ise mononöritis multipleks olduğu saptanmıştır (21). Ağırlığı ve süresi değişken olmakla beraber, astma genellikle vaskülitik fazdan yaklaşık olarak 8-10 yıl önce görülür (21,128). Tipik olarak orta dozlarda inhale glukokortikoidlerle kontrolü başarısız olan astmalı hastalarda CSS şüphesi oluşur, CSS tanısı koyulan bir çok hasta, astım kontrolü için sık ve uzun süreli sistemik steroid ihtiyacı olan hastalardır (129). Vaskülitik faz başlayınca astmanın ağırlığı ve alevlenme sayısı artabilir. Nadiren vaskülitik fazın erken evrelerinde astma semptomları azalır. Astmanın glikokortikoidlerle uzun süreli tedavisi, CSS'nun olağan klinik bulgularının kısmen veya tamamen baskılanmasına neden olur. Dolayısıyla glukokortikoid dozu azaltılınca veya kesilince hastalık belirgin hale gelir (130,131).

Diğer pulmoner bulgular %50-70 oranında görülür ve bunlar; eozinofilik pulmoner opasiteler, plevral effüzyon (sıklıkla eozinofilik), nadiren kaviteleşen nodüller ve alveoler hemorajidir (101).

Üst hava yolları ve kulak hastalıkları: Alerjik rinit, CSS'in sık görülen bulgularındandır (132). Burun ve paranazal sinüslerin diğer tutulum formları sık görülür ve bunlar; nazal obstrüksiyon, rekürren sinüzit ve nazal polipozistir. 29 CSS'li hastayı içeren bir seride; nazal polipozis %60 oranında saptanmıştır (133). Akciğer ve diğer organlarda eozinofilik infiltrasyon başlamadan önceki dönemde, hastalık aspirinin alevlendirdiği respiratuar hastalığa benzer. Kronik seröz otit ve sensorinöral işitme kaybı bazen görülür ve rinosinüzitin ağırlığını yansıtır (134,135). Nazofarenksde ve üst hava yolunda nekrotizan lezyonlar, WG'ü için daha karakteristiktir, CSS'de ise nadir görülür.

Deri: Vaskülitik fazdaki CSS'nun en sık rastlanan özelliklerinden biri deri tutulumudur. CSS'lu hastaların 1/2-2/3'ünde deri lezyonları vardır. Bu lezyonlar genellikle kolların ekstensör yüzünde, özellikle dirsek, eller ve baldırda gelişen subkutan nodüllerdir (101). Bu lezyonların biyopsisinde genellikle granülom saptanır. Deri lezyonları olarak ayrıca palpabl purpura, maküler veya papüler eritematöz döküntü, peteşi ile yaygın ekimoz arasında değişen hemorajik lezyonlardır.

Kardiovasküler: Kalp tutulumu, yaklaşık olarak 1/2 oranında CSS nedenli ölüme yol açan en ciddi tutulumlardan biridir (124, 136). Özellikle koroner arterit, endomyokardit/kardiomyopati sıktır. Kalp tutulumunun bulguları; refrakter dispne, kalp yetmezliği bulguları, iletimde gecikmeler, myokard enfarktüsü, valvüler hastalık, perikardial hastalık, ritm bozuklukları, nonspesifik EKG bulguları ve ani ölümdür (124). Kalp tutulumu olan hastalarda, olmayanlara kıyasla, CSS'e bağlı semptomların süresi kısadır. 49 CSS'li olguyu içeren bir seride kardiyak tutulum tanısı elektrokardiogram ve kontrastlı kardiyak magnetik rezonans ile koyulmuştur (124). Tüm hastalarda EKG anormallikleri, valvüler yetersizlik %73, perikardial effüzyon %50 ve kalp yetmezliği %41 oranında saptanmıştır. Endomyokardial tutulum 12 hastada kardiyak MR'da mural trombus görülerek ve pozitif endomyokardial biyopsi ile tanı almıştır. (124). Hastaların çoğu tedavi ile iyileşmiş, endomyokardial hastalığı olan 2 hasta ise kalp yetmezliğinden ölmüştür. Kardiyak tutulumu olan hastalarda ANCA pozitifliği oranı daha düşük, periferik kanda eozinofil sayısı ise diğer CSS'li hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Nörolojik: Periferik nöropati, genellikle de mononöritis multipleks, CSS'lu hastaların %75'inde görülür (101,21). Tedavi, edilmediği takdirde ilerleyerek simetrik veya asimetrik

polinöropatiye dönüşür (137). Ciddi nöropatik ağrı polinöropatiye eşlik edebilir (138). Ayrıca subaraknoid ve serebral enfekt bildirilmiştir, fakat çok nadirdir.

Renal: Renal tutulum sıklığı açısından çalışmalar arasında çok farklılık vardır (125,139). Yüz on altı hastayı içeren geniş bir seride, renal tutulum 31 hastada (%27) saptanmıştır (125). Olguların yarısında, hızlı progressif veya akut renal yetmezlik (plazma kreatin konsantrasyonu >1.4 mg/dL), diğerlerinde ise izole proteinüri veya mikroskopik hematüri gözlenmiştir. Renal biyopsi yapılan 16 hastanın 11'inde nekrotizan glomerulonefrit saptanmıştır. ANCA pozitifliği glomerulonefrit saptanan hastaların hepsinde varken, renal tutulumu olmayanlarda ise %26 oranında bulunmuştur. Sistemik hipertansiyon CSS'lu hastaların yaklaşık olarak %10-30'nu etkiler ve renal tutulumu yansıtabilir veya glukokortikoid tedavisinin komplikasyonu olabilir (125,139).

Gastrointestinal sistem: Eozinofilik gastroenterit; abdominal ağrı (%59), diyare (%33), gastrointestinal kanama (%18), ve kolit şeklinde bulgulara yol açar (140).

Kas-iskelet sistemi: Myalji, yer değiştiren poliartraljiler ve belirgin artrit az sıklıkla görülür, fakat hastalığın vaskülitik fazında, olguların %40-50'sini etkiler (21).

Lenfadenopati: Eozinofilik lenfadenopati hastaların %30-40'ında bildirilmiştir (131). 3 cm çapına kadar varan, servikal ve aksiler lenfadenopatiler bildirilmiştir.

Hamilelikte komplikasyonlar: Hamile CSS'lilerde fetal ölüm oranı hafif artmıştır. Ancak bildirilen hamile hasta sayısı oldukça azdır. Örneğin bir çalışmada 22 hamile CSS'li hastada fetal ölüm oranı %15 olarak belirlenmiştir (101). CSS'nin plasentaya etkisi bilinmemektedir.

TANI

CSS şüphesi astma, periferik eozinofili ve alerjik rinit gibi klinik özelliklere dayanarak uyanır. Bununla beraber aşağıdaki çelişkili faktörlere bağlı olarak tanıyı kanıtlamak güçtür.

- Akciğer parankim tutulumunun klasik bir formu yoktur.
- Bazı bulgular, ek bulgular klinik olarak belirgin olmadan çok önce ortaya çıkabilmektedir.
- CSS vaskülit olarak sınıflansa da, ANCA olguların sadece %40-60'ında saptanır. Ayrıca biyopsilerin çoğunda, nekrotizan vaskülit veya granülom görülmez. Daha çok, damar duvarlarında nondestrüktif eozinofil infiltrasyonu görülür (29).

Son yıllarda yeni görüş olarak ANCA pozitifliği olup, renal tutulumun daha fazla olduğu form ve ANCA negatif olup, daha belirgin eozinofili ve daha sık kardiyak ve daha ağır pulmoner hastalıkla seyreden form olmak üzere 2 CSS klinik formu tanımlanmıştır (141).

LABORATUVAR

Her ne kadar eozinofili karakteristik bir bulgusu ise de, CSS için spesifik bir laboratuvar test yoktur. CSS şüphesi olan hastalarda; tam kan sayımı, total eozinofil sayısı, IgE düzeyi ve duyarlılığı düşük te olsa ANCA istenmelidir.

Eozinofili: periferik eozinofili en karakteristik bulgusudur. >1500 hücre /microL eozinofil sayısı, eozinofillerin total lökosit sayısına oranı >%10 ise CSS şüphesi uyanmalıdır. Ancak eozinofil sayısında, hızlı spontan veya glukokortikoidlere bağlı düşmeler veya fluktuasyonlar nedeniyle eozinofili atlanabilir.

ANCA: olguların %40-60'ında pozitifdir (128,142). ANCA pozitif hastaların %70-75'inde MPO-ANCA saptanır. Tam olarak kanıtlayıcı veriler olmasa da, ANCA negatif ve pozitif olguların bulgularında farklılıklar gözlenir (125). Yeni CSS tanısı koyulmuş 112 hastalık bir seride; ANCA pozitifliği olan hastalarda; renal tutulum ve periferik nöropati,

biyopsi kanıtlı vaskülit, bunun yanında ANCA negatif hastalarda ise; kalp hastalığı ve ateş olduğu gözlenmiştir (143).

Akut faz reaktanları: Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein nonspesifiktir ve CSS ile enfeksiyonların ayırımında işe yaramaz. Dolayısıyla CSS tanısında kullanımları fazla önem taşımaz.

Diğer laboratuvar testleri: CSS şüphesi yüksek olan veya tanı konulan hastalarda hastalığın yaygınlığını değerlendirmek amacıyla, idrar tahlili, serum kreatin düzeyi ve serum kreatin kinaz-MB gibi testler istenir. CSS’de izlenen nonspesifik laboratuvar bulguları şunlardır;

- Normokrom, normositik anemi
- Lökositoz
- IgE düzeyinde yükseklik sıktır ve vaskülitin aktivitesine bağlı olarak değişir.
- Hipergamaglobulinemi
- Düşük titrede pozitif romatoid faktör
- Normal veya yüksek kompleman düzeyi (C3,C4,CH50)

RADYOLOJİ

Akciğer grafisi tipik olarak astım atağı sırasında veya periferik eozinofiliyi değerlendirmek için istenir. Akciğer grafisi olguların %70’inde, HRCT ise %90’ında bulgu verir ve başlıca akciğer grafisi bulguları şunlardır (144).

- Lober veya segmental dağılımı olmayan geçici ve yama şeklinde opasiteler
- Aksiller ve periferik dağılım gösteren simetrik opasiteler
- Hiler adenopati ile beraber hilusdan ışınal opasiteler
- Diffüz interstisyel veya milier opasiteler
- Pulmoner hemorajiye bağlı yaygın parankimal lezyonlar
- Hava hapsi/hiperinflasyon
- Kavitasyon göstermeyen bilateral nodüller
- Hiler adenopati (sık görülmez)
- Plevral effüzyon, hastaların %30’unda görülür, eksüda niteliğinde ve eozinofiliktir (145).

Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi tipik olarak; açıklanamayan dispne, anormal akciğer grafisi, düşük difüzyon kapasitesi veya düşük nabız oksimetrisi gibi gaz transfer anormallikleri nedeniyle istenir. CSS’de tipik HRCT bulguları; peribronşial kalınlaşma, septal kalınlaşma, yaygın olarak dağılmış yama şeklinde belirsiz opasiteler, buzlu cam görünümüne, fokal konsolidasyon, effüzyondur (146,147). Bir seride olguların %10-17’sinde parankimal konsolidasyon veya buzlu cam görünümü tanımlanmıştır (147). Bu bulgular CSS için spesifik değildir, fakat bronkoalveoler lavaj veya biyopsi için alan belirlemede ve hastalığın yaygınlığını belirlemede yararlıdır.

Daha az sıklıkla görülen HRCT bulguları; komşuluğundaki bronşla kıyaslandığında periferik pulmoner arterlerde belirgin genişleme ile beraber bazı pulmoner arterlerin irregüler konfigürasyonudur (148).

Solunum fonksiyon testleri: Spirometrede tipik olarak astma ile uyumlu hava akımında kısıtlama saptanır. Bazı hastalarda irreversibil hava akımı kısıtlaması görülür. Akciğer parankim tutulumu olursa, akciğer hacimleri (total vital kapasite, zorlu vital kapasite) düşebilir. Ayrıca gaz transfer anormallığı olarak; egzersizde ve istirahatte pulse oksimetrede düşüklük ve difüzyon kapasitesinde azalma izlenir.

Bronkoalveoler lavaj (BAL): BAL tipik olarak, radyografide interstisyel opasiteleri olan hastalarda, eozinofili, enfeksiyon, alveoler hemoraji veya malignensi ayrımı için yapılır. CSS'de BAL sıvısında yüksek oranda eozinofil saptanır (genellikle >%33). Bununla beraber bu bulgu CSS için spesifik değildir.

Biyopsi: Her zaman mümkün olmasada açık akciğer biyopsisi, CSS tanısında altın standarttır (149). Bunun tersine transbronşial akciğer biyopsisi genellikle yararlı olmaz. Cilt tutulumu veya periferik nöropati varsa, bu alanlardan biyopsi daha az invazivdir ve akciğer biyopsisine tercih edilir. Bir çalışmada periferik nöropati ve CSS'i olan 28 hastanın 15'inde, periferik sinir biyopsisinde nekrotizan vaskülitte ait bulgular saptanmıştır (139). CSS'li hastalardan alınan akciğer biyopsisinde; astmatik bronşit, eozinofilik pnömoni, ekstrasvasküler granülomlar veya küçük ve orta çaplı damarlarda vaskülit gözlenir.

Kardiovasküler testler: CSS'li hastalarda EKG, ekokardiogram (EKO) ve kardiovasküler magnetik rezonans görüntüleme (CMR) endikasyonları tam kesinlik kazanmamıştır. CSS tanısı olan hastalarda tipik olarak, EKG ve EKO (duvar hareket bozukluğu, mural trombus, ve valvüler trombus araştırılır) istenir. Eğer bu testlerde anormallikler saptanırsa, kardiyak MR (CMR) (kontrast madde olarak gadolinium) uygulanır. Gadolinium ile kontrastlı CMR'nin, eozinofilik infiltrasyon bulguları olan endomyokardial biyopsi ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (150). Geç görüntüler miyokardial nekrozu gösterebilir (151). Bununla beraber, CCS'de miyokardial tutulumu göstermesi açısından duyarlılığı ve özgüllüğü bilinmemektedir. CSS şüphesi varsa, eğer noninvaziv testler endomyokarditi düşündürüyorsa genellikle endomyokardial biyopsi yapılır. Kardiyak tutulumun gösterilmesi önem taşır, çünkü immünsupresif tedavi başlanma kararını etkiler.

Sınıflama Kriterleri:

Sınıflama için çok sayıda kriter serileri önerilmiştir. Sınıflamada sıklıkla ACR ve Lanham kriterleri kullanılmaktadır (34,107).

ACR, vaskülitin dokümanite edildiği hastalarda, CSS'nin sınıflamasında 6 kriter saptamıştır (34). Bu kriterden 4 veya daha fazlasının bulunmasının CSS açısından duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %99.7'dir.

ACR kriterleri:

- Astma
- Periferik kanda >%10 eozinofil
- Mononöropati (multipleksi de içeren) veya polinöropati
- Radyografik olarak gezici veya geçici pulmoner opasiteler
- Paranazal sinüs anormallığı
- Biyopsilerde ekstrasvasküler alanda eozinofil birikimi

Lanham kriterleri (107) ise:

- Astma,
- PİK periferik kan eozinofilisinin 1500 hücre/microL'den fazla olması
- İki veya daha fazla ekstra-pulmoner organı tutan sistemik vaskülit.

Bu sınıflamada, CSS tanısı için üç kriterinde olması gerekir.

AYIRICI TANI:

CSS'in ayırıcı tanısında, eozinofili ve refrakter astma ile karakterize diğer antiteler yer alır. Ayırıcı tanıda yer alan hastalıklar şunlardır;

- Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
- Hipereozinofilik sendrom
- Eozinofilik pnömoniler
- Parazitik enfeksiyonlar
- Steroid-bağımlı astma
- Aspirinin-agreve ettiği respiratuar hastalık
- Wegener granülomatozu
- Mikroskopik polianjitis

TEDAVİ

Tedavide ilk basamak hastalığın ağırlığını saptamaktır. Bu amaçla en sık kullanılan sistem “beş-faktör skorlaması”dır (BFS). Bu skorlama beş klinik faktörün varlığına veya yokluğuna dayanmaktadır ve bu faktörler; kardiyak tutulum, gastrointestinal hastalık, renal yetmezlik (plazma kreatin konsantrasyonu $>1.6\text{mg/dL}$ [141 micromol/L]), proteinüri ($>1\text{g/gün}$) veya santral sinir sistemi tutulumundan oluşmaktadır.

CSS’li bütün hastalarda sistemik glukokortikoid tedavisi önerilmektedir (Kanıt 1A). (152). Prednizon $0.5\text{-}1.5\text{ mg/kg/gün}$ dozunda başlanır ve 6-12 hafta veya remisyon sağlanana kadar bu dozda devam edilir. Daha sonra giderek azaltılır. Fulminant hastalığı olanlarda başlangıç tedavisi intravenöz glukokortikoidlerle yapılır.

BFS’ı 2 olan ağır hastalık grubundakilerde, sistemik glukokortikoid tedavisine siklofosfamid eklenmesi önerilmektedir (152). BFS’ı 1 olan hastalarda (özellikle kardiyak veya santral sinir sistemi tutulumunda) yine sistemik glukokortikoid tedavisine siklofosfamid eklenmesi önerilmektedir (152).

Siklofosfamid ile remisyon sağladıktan sonra, remisyonu devam ettirmek için azatioprinle idame tedaviye geçilmelidir. Azatioprin tolere edilmezse veya etkin olmazsa, alternatif ilaç olarak metotreksata geçilir. Bu ilaçlar belirgin olarak daha toksik olan siklofosfamidli uzun süreli bir rejime tercih edilir. Glukokortikoidin dozu azaltılarak, aktif CSS semptom ve bulgularını kontrol altına alan en düşük dozda tedaviye devam edilir.

İdame immünsupresif tedaviye 12-18 ay devam edilmesi önerilmektedir. Multipl relapsları olanlarda idame tedaviye daha uzun süreli devam edilir.

Konvansiyonel tedaviye refrakter olan hastalarda veya tedaviye bağlı yan etkilerin tedaviyi sınırladığı olgularda ikinci basamak tedaviye gerek duyulabilir. İkinci basamakta kullanılan ilaçlara ilişkin olgu sunumları veya küçük olgu serileri mevcuttur. Bu ilaçlar mikofenolat mofetil, intravenöz immün globulin, hidroksiüre, rituksimab, interferon alfa, anti-IgE, anti-IL-5 antikorları, plazmaferezdir

PROGNOZ

Sistemik glukokortikoidlerin yaygın olarak kullanılması ile birlikte CSS’li hastaların prognozu belirgin olarak iyileşmiştir. Glukokortikoidlerin kullanımından önce, hastalık mutlaka fatal seyrederdi ve hastalığın başlamasından itibaren 3 ay içinde hastaların %50’i ölmekteydi. Buna kıyasla günümüzdeki tedavi ile 5 yıllık sürvey oranı %70’den fazladır. Ölümünün çoğu hastalığın vaskülitik fazındaki komplikasyonlara bağlıdır ve en sık görülen nedenler şunlardır;

- Kalp yetmezliği ve myokard enfarktüsü
- Serebral hemoraji
- Böbrek yetmezliği

- Gastrointestinal kanama
- Status astmatikus

CSS'li hastalarda sörveyi belirlemede BFS'ı kullanılır (153,154). Geniş bir seride 5 yıllık mortalite oranları beş prognostik faktörün hiç biri yoksa %12, bir faktör varsa %26 ve üç veya daha fazla faktör varsa %46 olarak bildirilmiştir. Beş faktörden kalp tutulumu ve gastrointestinal hastalık en güçlü kötü prognostik belirteç olarak saptanmıştır (21). Prognozu belirlemede ANCA'nın rolü bilinmemektedir.

AİV'İN PULMONER KOMPLİKASYONLARINDA PROGNOZ

AİV'de potansiyel olarak yaşam tehdidi vardır. Prognozları değişken olmakla birlikte, tedavi edilmeyen WG ve MPA normalde hızla progresyon gösterir ve fataldir. MPA'da mortalite, tanıdan sonraki ilk 1 yılda en yüksektir, buna karşın WG'de mortalite progressif olarak artar (155). Glukokortikoidler ve diğer immünsupressifler uygulandığı zaman hastaların sörveyleri dramatik olarak iyileşmekte ve hastaların >%90'dan fazlasında 6 ay içinde remisyona girmektedir (156). Bununla beraber remisyon oranları %50'lerde kalmakta (157) ve hastaların yaklaşık olarak %25'inde ağır vital organları tehdit edici hasar ve tedaviye yan etkiler gelişmektedir (158). AİV'li hastaların yaklaşık olarak %10'u satandart immünsupressan kombinasyon tedavilerine refrakter kalmakta ve yüksek ölüm riski ile karşı karşıya kalmaktadır (95,159).

Yüksek AİV mortalitesi göstergeleri şunlardır; >60 yaş, renal ve pulmoner tutulum (WG ve MPA için), kardiyak tutulum (CSS için) ve Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) ile değerlendirilen yüksek hastalık aktivite indeksi (77).

Fransız ve Amerikalı hastalarda yapılan iki geniş kapsamlı kohort çalışmasının karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada (160), yaşın tedaviye rezistansın bir göstergesi olduğu, bunun yanında PR3-ANCA pozitifliği ve akciğer tutulumunun her iki grupta da relaps göstergesi olduğu saptanmıştır. 99 hastanın (%42) >65 yaş olduğu (ortalama yaş: 72 ± 5.6), 234 AİV'li hastayı içeren bir çalışmada (161), yaş ve pulmoner enfeksiyonların bağımsız ölüm göstergesi olduğu gözlenmiştir (MPA: 147 hasta, WG: 69 hasta, CSS: 3 hasta, renal-sınırlı vaskülitli: 15 hasta). Yaşlı hastalarda pulmoner infiltrasyon, interstisyel fibrozis ve ilk başvuruda mekanik ventilasyon ihtiyacı gibi daha ağır pulmoner tutulum gözlenmekte ve pulmoner interstisyel fibrozisli hastalarda izlem sırasında sekonder pulmoner enfeksiyon riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (161).

Alveoler hemoraji; pulmoner komplikasyonlu AİV'li hastalarda ana hospitalizasyon (46) ve yoğun bakıma yatış (46) nedeni olarak belirlenmiştir (162,163). Hospitalize edilmiş 65 AİV'li hastanın klinik gidişlerinin analiz edildiği bir çalışmada (161); solunum yetmezliği, hemoptizi, sigara içimi ve akut böbrek yetmezliği, yoğun bakıma yatış göstergeleri olarak belirlenmiş ve 28 günlük mortalitenin; yoğun bakım transferi, mekanik ventilasyon ve kan transfüzyonu gereken hastalarda yüksek olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde, ağır küçük-damar vaskülitli 38 hastayı içeren bir çalışmada (163) (WG:19 hasta; MPA:16 hasta, CSS:1 hasta) ana yoğun bakım yatış nedeni alveoler hemoraji olup; başlıca septik şoka bağlı 28 günlük mortalite oranı %11 olarak bulunmuştur. Ölen hastalarda; akut fizyoloji skoru ve APACHE III'ü de (acute physiology and chronic health evaluation) içeren, inisiyal hastalık ağırlık derecesi ve multiorgan sistem yetmezlik skorlarının yüksek olduğu gözlenmiştir.

CSS'li hastaların, hatırı sayılır miktarda olguda görülen myokardiyal vaskülit, renal ve santral sinir sistemi tutulumu gibi ağır komplikasyonlara rağmen daha iyi prognoza sahip oldukları görülmüştür (164). Fransız vaskülit çalışma grubu (165) CSS için bir prognoz indeksi olan "beş faktör skoru" nu önermektedir. Herhangi bir kriterin varlığı prognozu ters yönde etkilemektedir (166).

TAKAYASU ARTERİTİ

Takayasu Arteriti (TA), etiyolojisi bilinmeyen kronik bir vaskülitir. Olguların %80-90'ı kadınlardır ve başlangıç yaşı genellikle 10-40 yaşlar arasındadır (167,168). Tüm dünyada görülür ve en yüksek prevalans Asya'dadır (169). Japonya'da her yıl 150 yeni vaka görülmekte (170), buna kıyasla Amerika ve Avrupada ise insidans 1-3 yeni olgu/milyon/yıldır (168). Çeşitli çalışmalarda HLA-Bw52 ve HLA-B39.2'nin sıklığında artış saptanması, immünogenetik bir ilişkiyi düşündürmektedir (171). TA primer olarak aorta ve onun ana dallarını etkilemektedir (172).

İnflamasyon torasik veya abdominal aorta ve dallarının lokalize bir bölgesinde olabileceği gibi, tüm damarida tutabilir. İlk vasküler lezyonlar sıklıkla, sol orta veya proksimal subklavian arterde meydana gelmektedir. Hastalık ilerleyince, sol ana karotid, vertebral, brakiosefalik, sağ orta veya proksimal subklavian arter, sağ karotid ve vertebral arterler ve aortada etkilenebilir. Aorta ve pulmoner arterler olguların yaklaşık olarak %50'sinde tutulmuştur. İnflamatuvar süreç, etkilenen arterlerin duvarlarında kalınlaşmaya neden olur. Proksimal aorta inflamatuvar olaya sekonder, dilate olabilir. Arterlerin tutulan bölümlerinde, değişen derecelerde daralması, oklüzyonu veya dilatasyonu çok çeşitli semptomlara neden olur (173).

Patogenez: TA'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hücreli kaynaklı mekanizmanın primer önemi olduğu düşünülmektedir (174).

Patoloji: Aktif inflamasyonun göstergeleri olarak mononükleer hücreler, özellikle de lenfositler, histiositler, makrofajlar ve plazma hücreleri vardır (175). Medya tabakasında tipik olarak dev hücreler ve granülomatöz inflamasyon vardır. Elastik lamina ve m. m. media tabakasının destrüksiyonu, etkilenen damarda anevrizmal dilatasyona neden olabilir. Alternatif olarak da, progressif inflamasyon ve yoğun skarlaşma, vasküler lümenin daralmasına yol açar. İntimal proliferasyon da, stenotik arterial lezyonların gelişmesine katkıda bulunabilir. Eğer aktif inflamasyon azalır, vaskülitin göstergesi olarak yoğun skar dokusu kalır.

Klinik:

Semptomlar: TA'nin erken fazında sık görülen sistemik semptomlar; halsizlik, kilo kaybı ve düşük ateştir. Bu konstitüsyonel semptomlar, aktif inflamasyon alanlarında üretilen sitokinlere, özellikle de, interlökin-6'a bağlıdır (176).

Başlangıçta vasküler semptomlar nadirdir. Hastalık ilerledikçe, vasküler tutulumu ait bulgular klinik olarak açığa çıkar. Bu bulgular aortanın proksimal ve distal dallarında dilatasyon, daralma veya oklüzyona bağlıdır. Ekstremiteler soğuklaşır, kullanımla ağrı gelişir. Subklaviyan arter tutulumu sıktır ve vertebral arter ayrımının proksimalindeki stenotik lezyonlar, nörolojik semptomlara veya senkopa yol açabilir (subklavian steal sendromu). Hastalık ilerleyince, ekstremiteler damarlarındaki oklüzyon, iskemik ülserasyonlara veya gangrene neden olabilir. Vaskülitin tuttuğu alanlarda, hastalığın kronik yapısına bağlı olarak genellikle kollateral dolaşım gelişir.

TA'nin diğer bulguları (177):

- Artralji ve myalji olguların yarısında görülür
- Deri lezyonları: olguların az bir kısmında bacaklarda, eritema nodozum veya pyoderma gangrenozum görülebilir

- Pulmoner arterler olguların %50'sinde patolojik olarak tutulmuştur. Bununla beraber pulmoner arterlere ait semptomlar çok sık görülmez (21). Pulmoner semptom ve bulgular; göğüs ağrısı, dispne, hemoptizi pulmoner hipertansiyondur (23). Dispne şikayeti, aortik dilatasyon ve aortik regürjitasyonun sonucunda gelişen kalp yetmezliğine de bağlı olabilir.
- Karotid ve vertebral arterlerin tutulumu, serebral kan akımında azalmaya neden olarak, vertigo, senkop, baş ağrısı, konvülziyon ve demansa yol açabilir. Görme bozukluğu geç bulgudur ve serebral iskemiye bağlıdır.
- Mezenterik iskemiye bağlı, abdominal ağrı, diyare, gastrointestinal hemoraji gelişebilir.
- Aortit ve koroner artrite bağlı, koroner arter ostiumunda daralma nedeniyle anjina pectoris ve myokard infarktüsü oluşabilir.

Fizik Muayene: Hastalık kronik hasta görünümündedir. Tedaviden önce ateş olabilir. Diğer bulgular, major damar tutulumunun olduğu alana ve dercesine bağlı olarak değişir.

- Bir veya her iki kolda kan basıncında azalma sıkıdır ve tipik olarak her iki kol arasında 10 mmHg'den fazla fark vardır.
- Kollar ve bacaklarda, arteriyel nabızlar, sıklıkla asimetrik olarak azalmıştır. Subklavian arter, brakial arterler karotid arterler ve abdominal damarlar üzerinde genellikle üfürüm duyulur.
- Diz ve dirsek gibi büyük eklemler üzerinde hastalığın erken döneminde sinovit saptanabilir. Olguların yarısında, aorta ve dallarında elastisitenin azalması ve daralma veya renal arterde daralma nedeniyle hipertansiyon gelişir.

Laboratuvar Bulguları: Kronik bir hastalık olduğu için ve ayrıca inflamasyona bağlı olarak normokrom, normositik anemi, eritrosit sedimentasyon hızında artış, serum C-reaktif protein düzeyinde ve alfa-2 globulin konsantrasyonunda artış, hipoalbuminemi görülebilir. Son çalışmalarda serum antiendotelial hücre antikorları, artmış solubl E-selektin ve trombomodulin düzeyleri saptanmıştır (178,179). Bu testlerin tanı ve takipteki değerleri henüz bilinmemektedir. Diğer vaskülit formlarında saptanan otoantikorlar; ANA, ANCA, Anti-DNA ve antifosfolipid antikorları gibi, Takayasu arteritinde gözlenmemiştir (178).

Radyolojik Bulgular: PA akciğer grafilerinde, aortada dilatasyon, veya ascendan ve descendan torasik aorta gibi büyük damarlardaki anevrizmal dilatasyona bağlı olarak mediastende genişleme görülebilir.

Arteriografide: TA'de santraldeki damarlar tutulduğu için, arteriel biyopsi genellikle alınamaz. Aorta ve dallarının görüntüleme işlemi, genellikle TA tanısını kanıtlamak için yapılır. Arteriografik değişiklikler, anjiografinin tersine, arkus aorta ve onun primer dallarında daha fazla belirgin olmaya meyillidir. Bununla beraber, tutulum daha distal aorta ve onun dallarında sınırlıdır veya daha belirgindir. Primer anormallikler, fokal daralmış alanlarla birlikte, dilatasyon alanlarının gözlenmesidir. Hastalık kronik seyirli olduğunda kollateral dolaşım sıklıkla belirgin olarak görülür. Arteriografi ile hem arteriel lezyonun lokasyonu ve görünümü tanımlanır ve hem de terapötik girişimlere (anjioplasti ve/veya stenotik alana stent uygulaması gibi) imkân tanır. Arteriografi, genellikle tutulan arterlerin lümen sınırlarını çok açık gösterir; fakat arteriel duvar kalınlığının değerlendirilmesine imkan vermez ve bazı riskler taşıdığı için invaziv bir testtir. Dolayısıyla eğer terapötik bir girişim düşünülüyorsa, daha az invaziv bir görüntüleme tekniği tercih edilir.

CT ve MR: Damar duvarlarında kalınlaşma CT ve MR ile görüntülenebilir. Olguların çoğunda klinik bulgulara dayanarak TA şüphesinin uyanması ve toraks, abdomen, baş, boyun veya diğer alanların CT, MR ve/veya anjiyografi ile görüntülenmesinde luminal daralma ve oklüzyonla birlikte duvar kalınlaşmasının saptanması ile tanı konur (180,181). 25 hastalık bir seride klinik olarak TA şüphesi olan hastalarda CT anjiyografi ile %95 duyarlılık ve %100 özgüllük ile TA tanısı koyulmuştur (182).

Ultrasonografi (USG): Aorta ve dalları, özellikle de asendan torasik aortada değişiklikler saptanabilir (180). Transözefagial USG ile ise desendan aorta daha iyi görüntülenir.

Pozitron emisyon tomografisi (PET): Kullanımı sınırlıdır. Segmental arteriel inflamasyonun saptanmasında MR'dan daha duyarlı bulunmuştur (183). Teorik olarak, damar kalınlaşmasının nedeni olarak aktif inflamasyon ile skar dokusunun ayırımında yararlı olabilir. İlk çalışmalarda, PET aktif TA'ni tanımlamada hem duyarlı ve hem de spesifik bulunmuş, fakat hastalık aktivitesi için valide olmayan kriterler kullanılmıştır (184,185). Bir başka yayında ise, FDG tutulumunun yoğunluğu ile klinik olarak hastalık aktivitesi arasında istatistiki olarak anlamlı olmayan bir ilişki saptanırken, vasküler duvar kalınlığı, ödem veya MR'da gadolinium tutulumu veya akut faz reaktanlarının düzeyi ile yine ilişki saptanmıştır (186).

Halen glukokortikoid tedavisi alan hastalarda PET'in değeri ise tam olarak açıklık kazanmamıştır. TA'de tanı ve/veya tedavi sırasında yerini araştıran yeni çalışmalara halen ihtiyaç vardır.

Sınıflama kriterleri: Amerikan Romatoloji Kolejinin TA için düzenlemiş olduğu sınıflandırma kriterleri (168) .

- Hastalığın başlangıç yaşı ≤ 40 yaş
- Ekstremitelerde klodikasyon
- Bir veya her iki brakial arterde pulsasyonda azalma
- Her iki kol arasında sistolik kan basıncında en az 10 mmHg fark
- Bir veya her iki subklavian arterler veya abdominal aorta üzerinde üfürüm
- Arteriografide, tüm aorta, onun primer dalları veya üst ve alt ekstremitelerin proksimallerindeki büyük arterlerde diğer nedenlere (arterioskleroz, fibromusküler displazi gibi) bağlı olmayan daralma veya oklüzyon

Hastada bu altı kriterin en az 3'ü varsa TA'nin olduğu söylenebilir. Bu sınıflama kriterlerinin duyarlılığı %90.5 ve özgüllüğü ise %97.8 olarak saptanmıştır. Bu kriterler TA ile ilgili çalışmalarda kullanılabilir.

TANI: TA'nin erken tanısı güçtür, çünkü hastalığın erken evresindeki semptomlar halsizlik, güçsüzlük, eklem ağrıları ve düşük ateş gibi nonspesifiktir. Bu periyod nabızsızlık öncesi faz diye adlandırılır ve vasküler değişiklikler belirgin ekstremitte iskemisine neden olacak kadar belirgin değildir. Bununla beraber, dikkatli bir fizik muayene ile bir veya daha fazla atımda zayıflık, kollar arasında tansiyon farkı veya boyunda, supraklaviküler alanlarda, aksillada veya abdomende üfürümler saptanabilir. Genç bir kadın hastada nabızda azalma ve üfürümlerin saptanması ayırıcı tanıda akla TA'ni getirebilir.

Ayırıcı tanı: Fibromusküler displazi, ergotamin kullanımı, Ehlers-Danlos sendromu, dev hücreli arteritis yer alır.

Tedavi: Tedavinin temelinde glukokortikoidler yer alır. Anjioplasti veya bypass greft kalıcı arteriel stenoz geliştiği zaman gerekebilir. Hipertansiyon veya kalp yetmezliği gibi komplikasyon geliştiği zaman uygun tedavilere başlanır.

Glukokortikoidler; etkin bir şekilde sistemik semptomları supresse eder ve progresyonu durdurur. Normokrom anemi ve akut faz reaktanları normale döner (187). Erken saptanmış olgularda, atreiel stenoz geçebilir ve iskemik semptomlar iyileşebilir. Bununla beraber etkilenen damarda fibröz doku veya tromboz gelişirse, vasküler cevap azalır. Tedavide 45-60 mg prednizon veya eş değer diğer ajanlarla tedaviye başlanır. Günaşırı tedavi dozları günlük tedavi kadar etkin değildir. Semptomlar ve akut faz reaktanlarında azalma olunca, haftada %10 oranında doz azaltımına gidilir ve enflamasyonu kontrol altında tutan en düşük dozda tedaviye devam edilir. Arteriel stenozlarda progresyonu önlemek için uzun süreli tedavi gerekebilir (187).

Kronik aktif TA'lı hastaların yaklaşık olarak yarısı, tek başına glukokortikoid tedaviye cevap vermez. Glukokortikoidlere refrakter böyle hastalarda, mikofenolat, metotreksat veya leflunomid verilir. Anti-tümör nekroz faktör alfa grubu ilaçların etkinliği ve güvenirliliği açısından yeterli veri bulunmamaktadır.

Tedavisi gecikmiş, kalıcı stenozu ve iskemi bulguları olan hastalarda perkütan transluminal anjioplasti veya bypass greft gerekebilir. Progressif aortik regürjitasyonda kapak replasmanı veya onarımı gerekebilir.

BEHÇET HASTALIĞI

Behçet Hastalığı, multisistem tutulumu olan bir vaskülit olup, ilk olarak 1937 yılında Hulusi Behçet tarafından oral ve genital rekürren aftlar ve relaps gösteren üveitden oluşan bir triad olarak tanımlanmıştır (188). İlk tanımlamadan sonra diğer organ tutulumları da bildirilmiştir. Deri, santral sistemi, gastrointestinal sistem ve pulmoner tutulum saptanmıştır. Subkutan tromboflebitler, derin ven trombozu, epididimit, arteriel oklüzyon ve/veya anevrizmalar, artralji, artrit, aile hikâyesi ve renal problemler hastalığın diğer özellikleridir. Behçet hastalığı ne 1990 ACR sınıflandırma kriterlerinde ve ne de CHCC tanımlamalarında yer almamaktadır. Tanı / sınıflama kriterleri uluslar arası bir araştırmacı grubu tarafından belirlenmiştir (8).

Uluslar Arası Behçet Hastalığı Tanı Kriterleri (8)

- Rekürren oral aft: 12 ay süresince 3 kezden fazla hekim ya da hasta tarafından saptanan aft
- Ek olarak aşağıdakilerden ikisi:
 - Rekürren genital ülserasyon : Hekim ya da hasta tarafından tanımlanan genital ülser ya da skar
 - Göz lezyonları: Anterior üveit, posterior üveit, veya slit lamp muayenede vitreusta hücreler, veya oftalmolog tarafından gözlenen retinal vaskülit
 - Deri lezyonları: Hekim ya da hasta tarafından saptanan eritema nodozum, papülopüstüler lezyonlar;
 - Pozitif paterji testi: 24-48 saat sonra hekim tarafından değerlendirilen

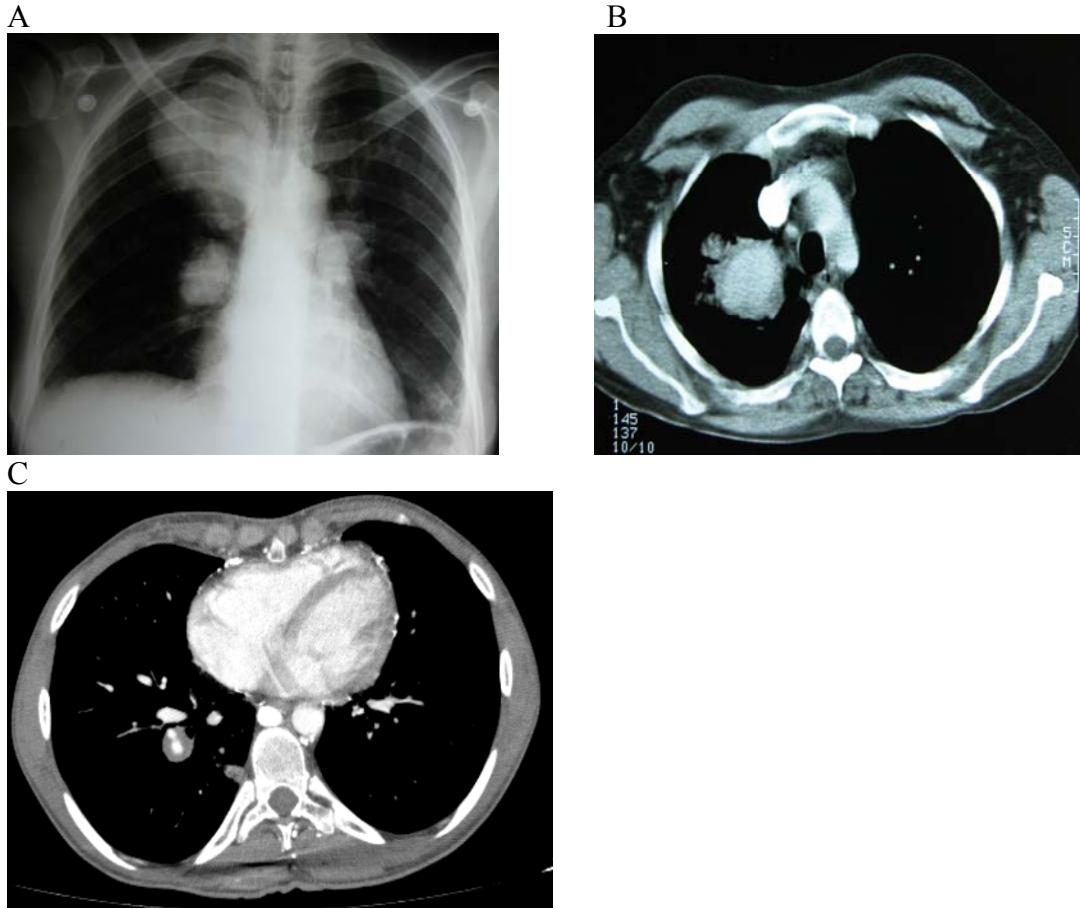
Pulmoner tutulum daha az sıklıkla görülür, olguların %1-10'nunda bildirilmiştir (189-191). BH'da ortalama yaş 20-30 yaşlar arasındadır (192,193). Hastalık daha çok Akdeniz ülkelerinde, Ortadoğu ve Uzakdoğu ülkelerinde ve erkeklerde, kadınlardan 2-5 kat daha fazla

görülmektedir. Behçet hastalığının prevalansı, dünyanın diğer bölümlerinde, özellikle Amerika ve Avrupada göçlere bağlı olarak artmaktadır.

BH'da çok çeşitli pulmoner tutulum şekline bağlı bulgular tanımlanmıştır. Bu bulgular üç grup şeklinde sınıflanabilir: 1-pulmoner arter anevrizması (PAA), 2-pulmoner parankimal değişiklikler, 3-diğerleri; pulmoner arter oklüzyonu, plevral effüzyon ve obstrüktif akciğer hastalığı gibi. Diğer kaynaklara göre ise pulmoner problemlerin görülme sıklığı %1-18 gibi oldukça geniş bir değişkenlik göstermektedir (194-196).

Pulmoner arter anevrizması BH'nın en sık görülen pulmoner tutulum tipidir (Resim 6).BH'da vasküler tutulum en sık erkek hastalarda görüldüğü için, erkek cinsiyet PAA için risk faktörüdür. PAA'ları tek veya multipl, unilateral veya bilateral olabilir. PAA olan hastaların hemen hemen hepsinde hemoptizi şikâyeti vardır.

Resim 6: Behçet hastalığı ve pulmoner arter anevrizmaları; PA akciğer grafisi (A), aynı hastanın toraks BT görüntüsü (B), bir başka hastanın toraks BT görüntüsü



Uzun ve arkadaşlarının yaptığı bir kümülatif analizde (197) pulmoner problemleri olan BH olgularını içeren toplam 598 yayın incelenmiş ve toplam 585 hastayı içeren veriler sunulmuştur (tablo 6,7). Bu çalışma da BH ve PAA saptanan hastalarda, ortalama yaş 30.1 (10-59 yaş) bulunmuş ve %89'nun erkeklerden oluştuğu gözlenmiştir. BH tanısı ile PAA gelişimi arasındaki interval 5.5 yıl olarak saptanmıştır (6 ay-26 yıl). Bu interval kadınlarda erkeklere kıyasla belirgin oranda kısa bulunmuştur (3.3 yıl, 6.1 yıl, $p<0.01$). Bu hastalarda venöz tromboz veya subkutan tromboflebit sık görülmüştür (%78). PAA 21 hastada pulmoner arterin bir dalında, 87 hastada multipl dallarda ve 61 hastada ise her iki akciğerde

saptanmıştır. PAA'lı hastalarda kümülatif sürvey 1 yıllık %57, 5 yıllık ise %39 olarak saptanmıştır (197).

TABLO 6: BH ve PAA olan hastalarda semptomlar (197)

Semptomlar	%
Hemoptizi	93
Massiv hemoptizi	26
Göğüs ağrısı	21
Dispne	19
Ateş	19
Öksürük	14
Kilo kaybı	11
Plevral göğüs ağrısı	6
Balgam	2
Yorgunluk	1

Tablo 7: BH ve PAA olan hastalarda klinik özellikler (197)

Klinik Özellikler	%
Oral ülserasyon	94
Genital ülserasyon	90
Deri tutulumu	79
Oküler tutulum	46
Paterji testi	82
Artrit/artralji	95
Vasküler tutulum	78
Human lökosit antijen-B(51)5	53
Kranial tutulum	8

PAA'ları bronkopulmoner arter fistüllerine neden olabilir (198-200). PAA'lı hastaların en çarpıcı klinik özelliklerinden biri, diğer büyük ekstrapulmoner damar lezyonlarının olmasıdır.

PAA'nın içinde trombüs gelişimi sık görülür. Trombüsler pulmoner arter içinde total veya parsiyel oklüzyona neden olurlar. PAA'larında regresyon sırasında oral antikoagülan tedavi başlanabilir. Akciğer sintigrafisindeki perfüzyon defektleri, pulmoner tromboembolik hastalık olarak tanı alabilir ve tedavi olarak antikoagülan tedavi verilebilir. Antikoagülasyon bazı hastalarda hemoptizinin kötüleşmesine (190,201-205) ve hatta ölüme neden olabilir (202,206). Antikoagülan kullanımı sadece immünsupresyondan sonra önerilmektedir

(189,207). Antikoagülan kullanımından kaçınılmalıdır, çünkü genellikle trombüsler organize ve sıkıca vasküler lümeneye yapışıktır (202). Bu bulgulara bakılırsa, ana problem pulmoner arterlerdeki inflamasyondur ve PAA'larını tedavisi immünsupresyon ve embolizasyondur. Trombüs genellikle organize olduğu için antikoagülan tedavi sorgulanmalıdır. Küçük PAA'larını her hemoptizi olgusunda araştırmak gerekir, çünkü tek tedavisi olan immünsupresyonla, prognoz iyileşir. Toraks CT ve anjiyografi ile tanısı koyulabilir.

Akciğer parankimindeki opasiteler, yuvarlak lezyonlar (kitleler), kama şeklinde, lineer lezyonlar ve kaviteler, enfarkt için karakteristiktirler ve küçük-orta çaplı pulmoner arterlerin trombozu sonucunda gelişirler. Konsolidasyonlardan alınan biyopsilerde enfarkt olduğu ve tutulan pulmoner arterlerde trombüs formasyonu gösteren vaskülitte ait bulgular saptanmıştır (208). PAA olmaksızın 10 hastada pulmoner arter oklüzyonu saptanmıştır (209). BH'nda pulmoner arter oklüzyonu, klasik PTE hastalığından farklıdır. Çünkü oklüzyonlar çoğunlukla in situ trombüslerdir ve emboli olmayıp, altta yatan vaskülitin bir komplikasyonudur. Ateşin olması klasik PTE'den çok vaskülitte akla getirmelidir. Dolayısıyla ventilasyon/perfüzyon sintigrafisindeki lokalize defektleri dikkatli değerlendirmek gerekir.

BH'da görülen plevral effüzyon transüda, eksüda veya şilöz vasıfta olabilir. Plevral hastalık izole olabilir veya bir başka hastalıkla (PAA, subklavian vende veya vena kava superiorda venöz trombozlarla) beraber olabilir. Perikardial effüzyon eşlik edebilir. Pnömotoraksla komplike olabilir. Plevral vaskülit 3 hastada bildirilmiştir (192).

Pulmoner tutulum BH'da en sık görülen ölüm nedenlerinden biridir (202, 210). Hemoptizi kötü prognoz belirteçlerinden biridir. Bir çalışmada 24 hastanın 12'sinin hemoptizinin başlangıcından ortalama olarak 10 ay sonra öldüğü gözlenmiştir (201). PAA için çeşitli tedavi modaliteleri örneğin, operasyon, immünsupresyon, antikoagülasyon veya embolizasyon gibi denenmiştir. Çeşitli derlemelerde (189,202,207), immünsupresyonla kombine olarak embolizasyon, operasyon, antikoagülasyon veya düşük doz antiplatelet tedavi önerilmektedir. Tedavi opsiyonlarına ilişkin randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Embolizasyonun, immünsupresyonla birlikte veya tek başına uygulanması, prognoz olarak en uygun seçenek olarak belirlenmiştir. Operasyon, immün supresyonla birlikte veya tek başına uygulandığında en yüksek mortalite oranına sahiptir.

Sonuç olarak; Behçet hastalığında pulmoner vasküler problemler olarak en sık PAA ve küçük-çaplı damarların tutulumu görülmektedir. İmmünopatolojik bulgulara bakıldığında, altta yatan patogeneze olarak, pulmoner vaskülit ve bunun sonucunda gelişen tromboz, enfarkt, hemoraji ve PAA formasyonu görülmektedir.

SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZİS (SLE)

DPH, hastaneye başvuran SLE'li hastaların %4'ünde saptanır ve pulmoner kapillerit genellikle altta yatan nedendir (211). İmmünsupresse bir SLE'li hastada, DPH nedeni olarak infeksiyöz pnömoni ekarte edilmelidir (34). SLE'e bağlı DPH'li hastaların çoğunda glomerülofrit de vardır ve DPH'li olguların %80'i, SLE hastası olarak bilinen vakalardır. (210). Olgular sıklıkla kadındır ve yaş ortalaması 27'dir. Önceki verilerde mortalite %50 gibi yüksek oranlarda bildirilmekteydi, ancak glukokortikoid ve siklofosfamid ile agresif tedavilerle, SLE'de DPH'e bağlı mortalite düşmektedir (211-213). DPH ile akut lupus pnömonitisi arasında ayırım, ard arda yapılan BAL ile yapılmaktadır. Akut lupus pnömonitisi, DPH ile benzer klinik ve radyografik özellikler göstermekle birlikte, tipik SLE alevlenmeleri gibi sistemik semptomlar da vardır. SLE'li hastanın ilk başvurusunda yegâne bulgu olabilir (214). Akut lupus pnömonitisinin histolojik görünümüleri çeşitlidir ve bunlar; diffüz alveoler hasar, organize pnömoni, nonspesifik sellüler pnömonitis veya bu histolojik paternlerin

kombinasyonu şeklindedir, fakat kapillerit yoktur. İmmün kompleksler akciğerlerde sıklıkla bulunur. Akciğer içinde immün komplekslerin birikimi ve kompleman aktivasyonu, SLE’de parankimal hastalık gelişiminin temelini oluşturur. DPH ve akut lupus pnömonitisi olan hastalarda, puls metilprednizolon (1 g /gün bölünmüş dozlarda, toplam 3 gün) verilir. Steroide dirençli hastalarda, siklofosfamid, azatioprin veya intravenöz Y globulin eklenerek tedavi artırılabilir. Yüksek doz intravenöz metilprednizolon ile siklofosfamid kombinasyonu en etkin kombinasyondur. Refrakter olgularda plazmaferez yapılabilir, ancak sürveyi iyileştirdiği gösterilememiştir (212,214-217). SLE’li bir hastada DPH saptanmışsa, rekürrensler beklenmelidir.

Goodpasture Sendromu (Antiglomerüler Bazal Membran Antikor Hastalığı): DPH bu hastalıkta sık görülür ve özellikle de sigara içen hastalarda görülür. Sigara içiminin, alveoler bazal membranda hasar gelişiminde aracılık ettiği kabul edilmekte, böylece otoantikor gelişimi mümkün olmaktadır (218). Bland hemoraji en sık görülen histolojik bulgudur fakat bazen de pulmoner kapillerit görülür. Goodpasture sendromlu hastalar genellikle 20’li yaşlarda, sigara içen erkek hastalardır. Hastaların %90’ından fazlasında kanda anti-bazal membran antikorları saptanır. Kanda anti-bazal membran antikorları saptanmayan hastaların tanısında, akciğer ve böbrek biyopsilerinde, immün flöresanla alveoler veya glomerüler bazal membranda, lineer antikor birikiminin gösterilmesi, tanıyı doğrular (219). Goodpasture sendromlu hastaların %10 kadarında, DPH renal tutulum olmaksızın görülür ve izole pulmoner kapillerite benzer. Akciğer biyopsisinde immünflöresan çalışmaları bu iki hastalığın ayrımını sağlar. İmmün supressan tedavi ve plazmaferez, hastaların sürveylerini iyileştirir (220).

DİFFÜZ PULMONER HEMORAJİ

Diffüz pulmoner hemoraji (DPH) alveolo-kapiller bazal membranın hasarı sonucu alveol boşluklarına kanama gelişimidir. Alveoler mikrodolaşımda yani arterioller, venüller veya alveoler septal kapillerlerde (alveoler duvar veya interstisyel) hasar veya inflamasyon sonucu gelişir. Tanımlanması için sıklıkla BAL yapmak gerekir. Çünkü semptomları nonpesifiktir, olguların 1/3’ünde hemoptizi yoktur ve radyografik bulguları nonspesifik olup, akut alveoler dolum yapan diğer hastalıklara benzer. Tanı konulduktan sonra tedaviye başlamak için altta yatan neden saptanmalıdır. Hemoptizi olağan geliş semptomu olmakla beraber ağır kanamalarda bile her zaman olmayabilir (221-223). Çoğu zaman hayatı tehlike potansiyeli söz konusudur.

TANIM: DPH; hemoptizi, anemi, bilateral diffüz radyografik pulmoner infiltratlar ve hipoksemik solunum yetmezliği ile karakterize bir klinik sendromdur. Histopatolojik olarak alveollerin içinde kırmızı kan hücreleri, fibrin ve hemosiderin yüklü makrofajların 48-72 saat içinde birikimi ile karakterizedir.

ETİYOLOJİ VE HİSTOLOJİ: Diffüz pulmoner hemorajiye birçok hastalık yol açabilir. (tablo 8) (224). Literatürde DPH’nin relatif sıklığına ilişkin prospektif bir çalışma bulunmamaktadır.

Tablo 8: Histolojik görünümüne göre diffüz alveoler hemoraji nedenleri (224)

Kapillerit	Bland hemoraji	Diffüz alveoler hasar
Sistemik vaskülitler	Konnektif doku hast.	İnfeksiyon
Behçet Hastalığı	Goodpasture sendromu*	ARDS (herhangi bir enfeksiyona karşı)
Kriyoglobulinemi	Sistemik lupus eritematozis*	İmmün yetmezlikli bireylerde oportunistik enfeksiyonlar
Henoch-Schoenlein purpura	İlaçlar	Viral
IgA nefropatisi	Antikoagulan tedavi	Konnektif doku hast.
Pauci-immün glomerulonefrit	Platelet glikoprotein IIB/IIIA	Polymiyozit
Wegener granülomatozu	Diğer	Sistemik lupus eritematozus
Mikroskopik Polianjitis	İdiopatik pulmoner hemosiderozis	İlaçlar
Konnektif doku hast.	Leptospirozis	Amiodaron
Miks konnektiv Doku hastalığı	Mitral stenoz	Krak kokain
Goodpasture sendromu*	Pulmoner veno-oklüziv hastalık	Sitotoksik ilaçlar
Polimiyozit		Nitrofurantoin
Primer antifosfolipid antikor sendromu		Penisillamin
Romatoid artriti		Propiltiourasil
Sistemik lupus eritematozus*		Sirolimus
Sistemik sklerozis		Diğer
İlaçlar		ARDS (herhangi bir nedene bağlı)
Difenylhidantoin		Pulmoner kapiller hemanjiomatozis
Propiltiourasil		Pulmoner infarkt
Retinoik asit sendromu		Trimellitik anhidrid
Diğer		Tüberosklerozis

Otolog hematopoietik hücre transplantasyonu
İdiopatik pulmoner hemosiderozis
İnfektif endokardit
İzole pulmoner Kapillerit
Leptospirozis
Akciğer transplant reddi

*Hem kapillerit ve hem de bland hemoraji görülebilir

DPH görülen histopatolojik paternler içinde en sık görüleni pulmoner kapillerittir. Histopatolojik olarak kanıtlanmış diffüz alveoler hemorajili 34 olguluk bir seride; vakaların %88'inde kapillerit saptanmıştır (225).

DPH'de görülen 3 histopatolojik görünüm şunlardır:

Pulmoner kapillerit: Bu patolojik patern alveoler kapillerit olarak da adlandırılır ve alveoler septalarda (akciğer interstisyumunda) nötrofilik infiltrasyonla karakterizedir. Ardından bu oluşumlarda gelişen nekroz sonucunda, alveoler-kapiller membranın yapısal bütünlüğü bozulur ve eritrositlerin alveoler boşluklar içine ve interstisyuma geçmesine yol açar (89,218,221,226). Bu nötrofillerin çoğu parçalanmaya gider ve sonuçta piknotik olur. Bu bulgular akciğer hasarında nötrofillerin (toksik oksijen radikalleri ve proteolitik enzimlerin) patogenezdaki rolünü destekler. Parçalanmış nötrofiller, nükleus parçacıkları ve fibrin aynı zamanda alveoler boşluklara da geçer ve interstisyumda, alveol ile kapillerlerin duvarlarında fibrinoid nekroz görülebilir (226).

Bland pulmoner hemoraji: Bu patern; alveoler yapılarda destrüksiyon veya inflamasyon olmaksızın alveoler boşluklar içine kanama ile karakterizedir. Vaskülit dışındaki nedenleri sol ventriküler end diastolik basınçta artış, koagülopati ve antikoagülan tedavidir. (227).

Diffüz alveoler hasar: Akut respiratuvar distres sendromunun temelinde var olan diffüz alveoler hasar (DAH); alveoler boşlukları çevreleyen alveoler septalarda ödem ve hiyalen membran oluşumu ile karakterizedir. DAH nedenleri; sitotoksik ve nonsitotoksik ilaçlar, enfeksiyon, konnektif doku hastalıklarıdır (228-231) .

KLİNİK

Göğüs hastalıkları uzmanlarının diffüz alveoler hemorajinin değerlendirilmesi ve tedavisi konusunda özen göstermeleri gerekir. Alveoler hemorajiyi düşündüren klasik klinik triad; hemoptizi, anemi ve diffüz alveoler infiltratlardır. Ancak bunlar az duyarlıdır ve ayrıca hastaların 1/4'ünde kardinal semptomlardan hemoptizi başvuru sırasında yoktur (211). Klasik triadın en az ikisi varsa, alveoler hemoraji şüphesi oluşmalıdır. Diffüz pulmoner hemorajili hastalarda, semptomlar, bulgular ve laboratuvar sonuçları ya spesifik bir hastalığı vurgular (örn, Wegener granülomatozu, ilaç tedavisinin komplikasyonu) veya spesifik bir etiyoloji olmaksızın sadece diffüz pulmoner hemoraji tanısını sağlar. Alta yatan sistemik bir hastalığın ilk klinik göstergesi, belirteci olabilir. DPH'nin doğal seyri öngörülemez ve ağırlık derecesi çeşitlilik göstermekle birlikte, hayati tehlikesi olan bir hastalık olarak varsayılmalıdır.

Semptomlar: Alveoler hemoraji klinik olarak akut veya subakut, nadiren de okült kronik olabilir. Hastalığın başlangıcı genellikle anidir veya semptomlar kısa sürelidir (7 günden az).

Kardinal semptomu hemoptizidir. Hemoptizi haricindeki semptomlar nonspesifiktir ve bunlar; öksürük, dispne, göğüs ağrısı ve ateştir. Bazı hastalarda bununla beraber mekanik ventilasyon gerektiren akut ağır solunum sıkıntısı da olabilir. Altta yatan sistemik hastalığa bağlı, akciğer dışı belirti ve bulgular eşlik edebilir.

Hemoptizi DPH'li hastaların, hangi nedene bağlı olursa olsun, yaklaşık olarak %33'ünde olmayabilir. Böyle durumlarda, yeni alveoler infiltratların olması (lokalize veya diffüz), hemoglobin düzeyinde düşüş ve ardı ardına yapılan bronkoalveoler lavajlarda daha hemorajik sıvının gelmesi, tanıyı destekler. Hematokrit düzeyinde düşüş, radyolojik olarak diffüz alveoler infiltratları olan bir hastada klinisyeni DPH açısından uyarmalıdır.

Fizik muayene: Altta yatan bir sistemik vaskülit veya konnektif doku hastalığı yoksa solunum sistemi fizik muayene bulguları nonspesifiktir.

Radyolojik bulgular: Akciğer grafisi nonspesifiktir ve daha çok, yama şeklinde, fokal veya diffüz alveoler opasiteler görülür (resim 1). Bazen asimetrik veya unilateral tutulum görülebilir. Buzlu cam görünümünde alveoler opasiteler, hava bronkogramı içeren konsolidasyon veya asiner doluma bağlı multipl nodüller görülebilir. Apeksler ve kostodiafragmatik sinüsler korunmuş olabilir. Massiv alveoler hemorajide, akciğer grafisinde yaygın alveoler opasiteler görülebilir. Bunun aksine, hafif alveoler hemorajilerde ise akciğer normale yakın olabilir. Plevral effüzyon nadirdir. Tekrarlayan diffüz pulmoner hemoraji epizodları, pulmoner fibroze ve interstisyel opasitelere, daha çok amfizemle uyumlu obstrüktif akciğer hastalığına neden olabilir (232).

Toraks CT'de, genellikle diffüz ve bilateral, fakat bazen ünilateral olabilen buzlu cam opasiteleri veya konsolidasyon saptanır (resim 2). Daha çok santral tutulum hakimdir ve akciğer periferi nisbeten korunmuştur. Daha ileri evrede, alveoler opasitelerin yerine, akciğer interstisyumunda hemoraji rezorpsiyonunu yansıtan, retiküler opasiteler ve mikronodüller izlenir. CT, akciğer grafisine kıyasla daha ayrıntılı bilgi verir, örneğin Wegener granulomatozuna bağlı nodüller görülebilir.

Laboratuvar bulguları: Diffüz pulmoner hemorajinin laboratuvar bulguları sıklıkla nonspesifiktir. Eritrosit sedimantasyon hızı, özellikle sistemik hastalıklara bağlı DPH'de olmak üzere genellikle artmıştır. Beyaz hücre sayısında artış ve hematokritte düşme sık görülen bulgulardır. Bir, iki gün içinde hemoglobin düzeyinde, 20-40 g / L'lik ani düşüş veya kronik formda demir eksikliği anemisi saptanır.

Pulmoner-renal sendroma yol açan hastalıklarda; pulmoner hemoraji ile kombine olarak fokal segmental nekrotizan glomerülonefrit gelişir. Bu olgularda tipik olarak; plazma kreatin konsantrasyonunda artış ile birlikte, idrar tahlilinde anormal bulgular (idrarda hematüri, lökosit, proteinüri, eritrosit ve diğer hücre silendirleri) saptanır.

Solunum fonksiyon testleri: DPH'li hastalarda sıklıkla solunumsal destek gereksinimi duyulan, değişen derecelerde hipoksemi görülür. DPH'nin duyarlı markırlarından biri de karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) ardışık artışlardır. Bunun nedeni, alveoler kompartmanda hemoglobin düzeyindeki artışlardır. Her ne kadar bilgi verici olsa da, hastalığın ağırlığı nedeniyle, DLCO uygulanamaz. Difüzyon kapasitesinde artış, gaz alışverişinde ağır bozukluk ve diffüz akciğer infiltrasyonlarından oluşan triad; klinik olarak daha hafif olan olguların tanısında ve alevlenmelerin tanımlanmasında faydalıdır. Ayrıca mikroskopik polianjitise sekonder pulmoner kapillerite ve tekrarlıyan DPH'ye bağlı olarak obstrüktif hava yolu hastalığı saptanabilir (232).

Bronkoalveoler lavaj: Radyografik opasitelerin izlendiği alana ardışık olarak bronkoalveoler lavaj yapılır. Fiberoptik bronkoskop, subsegmental bronş içine, wedge pozisyonuna getirilir ve 3 kez 50-60 ml steril nonbakteriostatik salin solusyonu verilir ve geri alınır. Lavaj sıvısının progressif şekilde makroskopik olarak daha hemorajik gelmesi, tüm nedenlere bağlı DPH açısından karakteristik bir bulgudur ve alveoler hemorajiyi kanıtlar.

Prusya Mavisi ile boyamada çok sayıda hemosiderin yüklü makrofajların görülmesi DPH açısından karakteristiktir (233). Bu modalite, hemoptizinin eşlik etmediği diffüz pulmoner hemorajinin tanısında faydalı olabilir. Hemosiderin yüklü makrofajlar > 3gün süreli alveoler hemorajilerde saptanır. Kronik okült alveoler hemoraji; BAL'daki makrofaj popülasyonunun >%20-30'u hemosiderin yüklü makrofajlardan oluşması şeklinde tanımlanır.

SPESİFİK ETİYOLOJİ AÇISINDAN İPUÇLARI

Özenli bir hikâye ve fizik muayene, bunların yönlendirdiği serolojik ve radyolojik tetkikler ve etkilenen dokulardan alınan biyopsiler, DPH'nin nedenine yönelik ipuçlarının ortaya çıkmasını sağlayabilir.

Hikâye: Hikâyede tanı açısından faydalı ipuçları;

- Amiodaron, krak kokain, nitrofurantoin, penisilamin, propiltiourasil, sirolimus veya trimellitik anhidrit gibi ilaçlara ve diğer ajanlara muhtemel maruziyet, (234,235).
- Kemik iliği transplantasyonu ve sitotoksik ilaçlara maruziyeti gibi ARDS gelişimi ile ilgili durumlar
- Sistemik vaskülit, konnektif doku hastalığı veya mitral kapak hastalığı olarak sıralanabilir.

Fizik muayene: Her ne kadar DPH'li hastaların fizik muayeneleri genellikle nonspesifik ise de, üveitin olması, lökositoklastik vaskülit veya artiritin saptanması, DPH'den sorumlu altta yatan sistemik bir hastalığın olduğunu akla getirir.

Laboratuvar testleri: Spesifik antikorlar, pozitif kültür veya pozitif ilaç taraması DPH'ye yol açan hastalık hakkında bilgi verip tanıya gidilmesini sağlayabilir. Örneğin;

- **Antinötrofil sitoplazmik antikorlar:** ANCA pozitifliği, Wegener granülomatozu veya mikroskopik poliartrite bağlı DPH ile ilişkili olabilir. İmmünlöresan metodu ile saptanan sitoplazmik ANCA (c-ANCA) ve antiproteinaz 3 antikorları (ELISA ile anti-PR3) sıklıkla WG ile uyumlu (olguların %90'ında) kabul edilir. Bunun yanında, myeloperoksidaza spesifik (anti-MPO ELISA) perinükleer ANCA; mikroskopik polianjitis (MPA) veya Churg-Strauss sendromu tanısını destekler. Bazen bu sonuçlarla uyum göstermeyebilir.
- **Anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) antikorları:** Serumda anti-GBM antikorlarının varlığı, anti-GBM hastalığı için diagnostiktir ve alveoler hemoraji eşlik ediyorsa, Goodpasture sendromu olarak adlandırılır
- **Sistemik lupus eritematozisi (SLE) vurgulayan serolojik bulgular:** Kompleman düzeyinde düşüklük, antinükleer antikorlar ve anti-DNA antikorlarının varlığı SLE tanısı ile uyumludur
- **Antifosfolipid antikorları:** Antikardiolipin IgG ve IgM antikorları, anti-β2-glikoproteinI IgG ve IgM ve/veya lupus antikoagülanının varlığı antifosfolipid sendromu ile uyumludur.
- **Antistreptokokal antikorlar veya pozitif kan kültürleri:** Antistreptolizin O, anti-DNase B veya hyaluronidazdan oluşan streptokokal antijenlere karşı gelişen antikorlar saptanması veya pozitif kan kültürü sonucu; poststreptokokal glomerülonefrit veya bakteriel endokardit tanılarını düşündürür.
- **İlaç testleri:** Kokain alışkanlığı şüphesi olanlarda yararlıdır.

Radyografik ve ekokardiografik bulgular: Belirli radyografik ve ekokardiografik bulgular, bazı hastalıkları düşündürür:

- Genellikle kalp boyutları normalse de, sistemik vaskülitler ve konnektif doku hastalıklarına bağlı DPH’de bazen perikardial effüzyon veya miyokardite bağlı kardiomegali görülür.
- Kerley B çizgileri, mitral stenoz veya veno-oklüziv hastalık varlığını düşündürür (236). Mitral stenoz tanısını doğrulamak için ekokardiografi kullanılabilir.

Bronkoalveoler lavaj: DPH’nin etiyolojisini spesifik olarak aydınlatmada sınırlı yararı olsa da, BAL DPH tanısında anahtar rol oynar. ARDS’nin ayırımında BAL sıvısının kültürü ve sitolojik analizi, bu sendromdan sorumlu enfeksiyöz bir ajanın tanımlanmasında yararlı olabilir.

Biyopsi: Etkilenen dokulardan alınan biyopsilerde tanısal ipuçları elde edilebilir. Kapiller bazal membranlarda lineer IgG birikimi, Goodpasture sendromu için tanısaldır ve bazen akciğerlerde saptanabilir (olguların %5-10’unda) (237) . Belirgin granüler immün kompleks birikimi, konnektif doku hastalıklarında, özellikle de SLE’de görülür. Eğer immün birikimler primer olarak IgA ise, Henoch-Schönlein purpura veya IgA nefropatisi muhtemel tanılardır (230). WG, MPA veya izole pulmoner kapilleritte, immünfloresan veya elektron mikroskopta, (pauci-immün diye adlandırılır)immün birikim varsa da çok azdır (238).

Ayrıca bir lezyondan alınan deri biyopsisinde, lökositoklastik vaskülit saptanabilir. Alternatif olarak ta IgA birikimlerinin varlığı, Henoch-Schönlein purpurasını düşündürür. Açık akciğer biyopsisi; klinik, hikâye ve serolojik testlerle tanı koyulamayan hastalarda nedeni saptamak için gerekebilir. Transbronşial biyopsi genellikle yetersiz sonuç vermektedir.

Sistemik bulguları olmayan DPH’li hastalar: İlaç ve çevresel maruziyetler, mitral kapak hastalığı, koagülasyon bozukluğu veya ARDS’e yol açan predispozan bir durum ekarte edildikten sonra, geriye sistemik bulguların olmadığı DPH nedenleri olarak;

- akciğere sınırlı anti-GBM antikor hastalığı (Goodpasture sendromu),
- P-ANCA’lı izole pulmoner kapillerit,
- otoantikorların olmadığı izole pulmoner kapillerit,
- idiyopatik pulmoner hemosiderozis olmak üzere 4 ana tanısal olasılık kalmaktadır.

Goodpasture sendromu bazen glomerulonefrit eşlik etmeksizin sadece DPH ile karşımıza çıkabilir (238). Böyle durumlarda, kanda anti-GBM antikorlar sıklıkla olmaz ve tanı koymanın yegane yolu akciğer dokusunda lineer immünflöresanı demonstre etmektir. Histolojik olaraksa, hafif hemoraji veya pulmoner kapillerit gözlenir.

P-ANCA pozitifliği ile birlikte olan ve olmayan izole pulmoner kapillerit, akciğerde sınırlı bir küçük damar vaskülitidir (88). Bu antiteler, diğer vaskülitik sendromlarla uyum göstermez. ANCA negatif hastaların başlangıçtan itibaren 4 yıllık takiplerinde, sistemik tutulumla ilişkin hiç bir kanıt bulunmamıştır (238).

İdiopatik pulmoner hemosiderozis (IPH) tanısı, diğer DPH nedenlerinin ekarte edilmesine dayanır. Bu hastalık primer olarak gençlerde görülür, yayınlanan olguların sadece %20’si erişkindir (239). Pediatrik yaş grubunda, hastaların %50’sinde, bu hastalık Çöliyak hastalık ve IgA yüksekliği ile birlikte. Erişkin hastaların çoğunda ise bu ilişki gözlenmez. IPH tanısı akciğer biyopsisi ile konur ve biyopside immün komplekslerin olmadığı hafif pulmoner hemoraji gözlenir. Muhtemelen, izole pulmoner kapillerit olgularının bazılarında IPH tanısı koyulmaktadır.

TEDAVİ

Tedavi seçenekleri; reverzibil faktörlerin düzeltilmesi, otoimmün hastalıklarda immüsupressiv tedavi ve seçilmiş olgularda plazmaferez uygulamasından oluşmaktadır. Glukokortikoidler; sistemik vaskülit, konnektif doku hastalığı, Goodpasture sendromu ve izole pulmoner kapillerite bağlı DPH tedavisinin başlıca dayanağıdır. Bir çok otör, en fazla beş gün, intravenöz metilprednizolonu (500 ila 2000 mg günlük bölünen dozlarda) takiben, azalan dozlarda oral bir preperatla idame tedavi önermektedir. Özellikle böbrek yetmezliğinde olmak üzere tedavi geciktirilmemelidir; çünkü böbrek hasarının akciğer hastalığına kıyasla geri dönüşümsüz olma ihtimali daha yüksektir.

DPH'de bu tedaviye ek olarak immüsupressif (siklofosfamid veya azatioprin) başlama kararı hastalığın ağırlığına, glikokortikoidlere cevaba ve altta yatan hastalığa (WG'na karşın ilaca bağlı DPH) dayanmaktadır. Eğer başlanacaksa, bazı otörler bir doz intravenöz siklofosfamid (eğer renal fonksiyonları normal ise 0.75 g/m²) verilmesini önermektedir. Daha sonra periferik kanda beyaz hücre sayımı takibi yapılmalı en düşük düzeyi dikkatle gözlenmelidir. Nötropeni gelişmediği takdirde, yaklaşık olarak 2 hafta içinde oral tedaviye geçilir.

Plazmaferez genellikle; Goodpasture sendromuna bağlı DPH'de kullanılır (240). Ayrıca plazma değişimi bazen tedaviye refrakter vaskülitlerde veya konnektif doku hastalıklarına bağlı DPH'de kullanılır, fakat bu hastalıklardaki etkinliği tam olarak açıklık kazanmamıştır (akut epizod sırasında, böbrek tutulumu olup diyaliz gereken vaskülit hastaları hariç) (241). Vaskülit veya diğer konnektif doku hastalıklarına bağlı DPH'li hastalarda, İntravenöz immünglobulinin (IVIG) muhtemel rolü bilinmemektedir. Kapillerit ve altta yatan hastalığın tedavisine ek olarak, ağır hemoptizili hastalarda, kanamanın derecesine bağlı olarak genel destek tedavisi gereklidir.

Deneyisel tedaviler: Allojenik hematopoetik hücre transplantlılardaki diffüz pulmoner hemorajiye ilişkin retrospektif bir çalışmada, tek başına solumedrole kıyasla solumedrole ek olarak aminokaproik asit verilen 8 hastada sürvey daha iyi bulunmuştur (242). Ayrıca rekombinant human koagülasyon faktör VIIa kullanımı da gündemdedir.

PROGNOZ

Özellikle idiyopatik pulmoner hemosiderozis, WG ve mitral stenozlu hastalarda tekrarlayan DPH epizodları, irreversibil interstisyel fibrozis ile sonuçlanabilir. Ayrıca bir post-DPH sendromu olarak, ağır progressif obstrüktif akciğer hastalığı ve amfizem tanımlanmıştır (232). Bu mikroskopik polianjitise bağlı rekürren DPH'li hastalarda gelişmektedir.

Mortalite: Kısa ve uzun dönem sağkalım oranları, DPH'de altta yatan nedene bağlı olarak değişmektedir. SLE, vaskülit, anti-GBM antikor hastalığı ve idiyopatik pulmoner hemosiderozisli hastalarda %25-50 arasında değişen, yüksek erken mortalite oranları söz konusudur (222).

KAYNAKLAR

1. Brown KK. Pulmonary vasculitis. Proc Am Thorac Soc Vol 3. pp 48–57, 2006
2. Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Arthritis Rheum 1990;33:1135–6.
3. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994;37:187–92.

4. Watts RA, Scott DG. Recent developments in the classification and assessment of vasculitis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 23;2009: 429–443.
5. Rao JK, Allen NB, Pincus T. Limitations of the 1990 American College of Rheumatology classification criteria in the diagnosis of vasculitis. *Ann Intern Med* 1998;129(5):345–52.
6. Lane SE, Watts RA, Barker TH, et al. Evaluation of the sorenson diagnostic criteria in the classification of systemic vasculitis. *Rheumatology* 2002;41:1138–41.
7. Sørensen SF, Slot O, Tvede N, et al. A prospective study of vasculitis patients collected in a five year period: evaluation of the Chapel Hill nomenclature. *Ann Rheum Dis* 2000;59:478–82.
8. International study group for Behcet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990;335:1078–1080.
9. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA. The epidemiology of Wegener's granulomatosis: estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, and geographic disease distribution from population based data sources. *Arthritis Rheum* 1996;39:87–92.
10. Gonzalez-Gay MA, Garcia-Porrúa C. Systemic vasculitis in adults in northwestern Spain, 1988–1997: clinical and epidemiologic aspects. *Medicine* 1999;78:292–308.
11. Haugeberg G, Bie R, Bendvold A, Larsen AS, Johnsen V. Primary vasculitis in a Norwegian community hospital: a retrospective study *Clin Rheumatol* 1998;17:364–368.
12. Frankel SK, Jayne D. The Pulmonary Vasculitides. *Clin Chest Med* 31 (2010) 519–536.
13. Gatenby PA, Lucas RM, Engelsens O, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: could geographic patterns be explained by ambient ultraviolet radiation? *Arthritis Rheum* 2009;61:1417.
14. Watts RA, Scott DG, Jayne DR, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK—are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3928.
15. Khasnis A, Langford CA. Update on vasculitis. Update. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1226–36.
16. Madaio MP, Harrington JT. The diagnosis of glomerular diseases. *Arch Intern Med* 2001; 161:25–34.
17. Frankel SK, Sullivan EJ, Brown KK. Vasculitis: Wegener granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa, and Takayasu arteritis. *Crit Care Clin* 2002; 18:855–879.

18. Niles JL, Böttinger EP, Saurina GR, et al. The syndrome of lung hemorrhage and nephritis is usually an ANCA-associated condition. *Arch Intern Med* 1996; 156:440.
19. Cordier J-F, Valeyre D, Guillevin L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis: a clinical and imaging study of 77 cases. *Chest* 1990; 97:906–912.
20. Reuter M, Schnabel A, Wesner F, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis: correlation between high-resolution CT findings and clinical scoring of disease activity. *Chest* 1998; 114:500–506.
21. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
22. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al. Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum* 1999;42:421-434.
23. Davis MD, Daoud MS, McEvoy MT, et al. Cutaneous manifestations of Churg-Strauss syndrome: a clinicopathologic correlation. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:199-203.
24. Nagai Y, Hasegawa M, Igarashi N, et al. Cutaneous manifestations and histological features of microscopic polyangiitis. *Eur J Dermatol* 2009;19:57.
25. Niiyama S, Amoh Y, Tomita M, et al. Dermatological manifestations associated with microscopic polyangiitis. *Rheumatol Int* 2008;28:593-5.
26. DeVore AE, Jorizzo JL. Cutaneous manifestations. In: Ball GV, Bridges SL, editors. *Vasculitis*. 2nd edition. Oxford (UK); New York: Oxford University Press; 2008. p. xviii.)
27. Knight JM, Hayduk MJ, Summerlin DJ, et al. "Strawberry" gingival hyperplasia: a pathognomonic mucocutaneous finding in Wegener granulomatosis. *Arch Dermatol* 2000;136:171-3.
28. Moore PM. Vasculitis of the central nervous system. *Semin Neurol* 1994;14:307–312.
29. Guillevin L, Lhote F, Gherardi R. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: clinical aspects, neurologic manifestations and treatment. *Neurol Clin* 1997;15:865–85.
30. Gross WL, Csernok E. Wegener's granulomatosis: clinical and immunodiagnostic aspects. In: Ball GV, Bridges SL, editors. *Vasculitis*. 2nd edition. Oxford (UK); New York: Oxford University Press; 2008. p. xviii.
31. Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. *Arthritis Rheum* 2000;43:414-9.
32. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1101-7.

33. Lightfoot RW, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 1990;33:1088-93.
34. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
35. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989;135:921-30.
36. Puerta JG, Rodriguez JH, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *CHEST* 2009; 136:1101–1111.
37. Matteson EL, Woywodt A. Eponymophilia in rheumatology. *Rheumatology (Oxford)* . 2006; 45 (11): 1328 – 1330.
38. Woywodt A, Matteson EL. Wegener's granulomatosis-probing the untold past of the man behind the eponym. *Rheumatology (Oxford)* . 2006; 45 (10): 1303 – 1306.
39. Woywodt A , Haubitz M , Haller H , Matteson EL . Wegener's granulomatosis . *Lancet* . 2006 ; 367 (9519): 1362 - 1366.
40. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's Granulomatosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63:863-64.
41. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): An alternative name for Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:704.
42. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener's): An Alternative Name for Wegener's Granulomatosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(4):587-8.
43. Reinhold-Keller E, Herlyn K, Wagner-Bastmeyer R, et al. Stable incidence of primary systemic vasculitides over five years: results from the German vasculitis register. *Arthritis Rheum* 2005;53:93-99.
44. Stone JH. Clinical spectrum of antineutrophil cytoplasmic antibodies. Up to date; Last literature review version 19.1: Ocak 2011.
45. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int* 1998; 53:796-8.
46. Niles JL, Pan GL, Collins AB, et al. Antigen-specific radioimmunoassays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in the diagnosis of rapidly progressive glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2:27-36.
47. Wiik AS. Autoantibodies in ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2010;36: 479–89.

48. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *Lancet* 2006; 368:404–18.
49. Abdou NI, Kullman GJ, Hoffman GS, et al. Wegener's granulomatosis: survey of 701 patients in North America: changes in outcome in the 1990s. *J Rheumatol* 2002; 29:309–16.
50. Allenbach Y, Seror R, Pagnoux C, et al. High frequency of venous thromboembolic events in Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis but not polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study on 1130 patients. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:564–67.
51. Sable-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143:632–38.
52. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ, et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *Arthritis Rheum* 2000;43(9):2025–33.
53. Segelmark M, Phillips BD, Hogan SL, et al. Monitoring proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies for detection of relapses in small vessel vasculitis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2003;10(5):769–74.
54. Birck R, Schmidt WH, Kaelsch IA, et al. Serial ANCA determinations for monitoring disease activity in patients with ANCA-associated vasculitis: systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006;47(1):15–23.
55. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87:4115–19.
56. Jennette JC, Xiao H, Falk RJ. Pathogenesis of vascular inflammation by anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:1235–42.
57. Kallenberg CG. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated small-vessel vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:17–24.
58. Schreiber A, Busjahn A, Luft FC, et al. Membrane expression of proteinase 3 is genetically determined. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:68–75.
59. Tse WY, Nash GB, Hewins P, et al. ANCA-induced neutrophil F-actin polymerization: implications for microvascular inflammation. *Kidney Int* 2005; 67:130–39.
60. Kallenberg CG, Heeringa P, Stegeman CA. Mechanisms of disease: pathogenesis and treatment of ANCA-associated vasculitides. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:661–670.
61. Day CJ, Hewins P, Savage CO. New developments in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21:S35–S48.

62. Xiao H, Heeringa P, Hu P, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* 2002; 110:955–63.
63. Little MA, Smyth CL, Yadav R, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood* 2005;106:2050–58.
64. Foucher P, Heeringa P, Petersen AH, et al. Antimyeloperoxidase-associated lung disease: an experimental model. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:987–94.
65. Bacon PA. The spectrum of Wegener's granulomatosis and disease relapse. *N Engl J Med* 2005; 352:330–2.
66. Sarraf P, Sneller MC. Pathogenesis of Wegener's granulomatosis: current concepts. *Expert Rev Mol Med* 2005; 7:1–19.
67. Voswinkel J, Muller A, Lamprecht P. Is PR3-ANCA formation initiated in Wegener's granulomatosis lesions? Granulomas as potential lymphoid tissue maintaining autoantibody production. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051:12–9.
68. Lamprecht P, Mueller A, Gross WL. CD28-T cells display features of effector memory T cells in Wegener's granulomatosis [letter]. *Kidney Int* 2004; 65:1113-4.
69. Komocsi A, Lamprecht P, Csernok E, et al. Peripheral blood and granuloma CD4(-) CD28 (-) T cells are a major source of interferon- and tumor necrosis factor-alpha in Wegener's granulomatosis. *Am J Pathol* 2002; 160:1717–24.
70. Csernok E, Trabandt A, Muller A, et al. Cytokine profiles in Wegener's granulomatosis: predominance of type 1 (Th1) in the granulomatous inflammation. *Arthritis Rheum* 1999; 42:742–50.
71. Abdulahad WH, Stegeman CA, Limburg PC, et al. CD4-positive effector memory T cells participate in disease expression in ANCA-associated vasculitis. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1107:22–31.
72. Voswinkel J, Mueller A, Kraemer JA, et al. B lymphocyte maturation in Wegener's granulomatosis: a comparative analysis of VH genes from endonasal lesions. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:859–64.
73. GA, Pendergraft WF III, Falk RJ. New insights that link microbes with the generation of antineutrophil cytoplasmic autoantibodies: the theory of autoantigen complementarity. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:217–22.
74. Eisenberger U, Fakhouri F, Vanhille P, et al. ANCA-negative pauci-immune renal vasculitis: histology and outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1392–99.

75. Cunningham MA, Huang XR, Dowling JP, et al. Prominence of cell-mediated immunity effectors in “pauci-immune” glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:499–506.
76. Carrie S, Fenton PA. Necrobacillosis: an unusual case of pharyngotonsillitis. *J Laryngol Otol* 1994; 108:1097–98.
77. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2008; 68:310–17.
78. Kain R, Exner M, Brandes R, et al. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008; 14:1088–96.
79. King TE. Clinical manifestations of respiratory tract involvement in Wegener's granulomatosis. Up to date; Last literature review version 19.1: Ocak 2011.
80. Knight A, Sandin S, Askling J. Risks and relative risks of Wegener's granulomatosis among close relatives of patients with the disease. *Arthritis Rheum* 2008; 58:302-7.
81. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116:488-98.
82. Falk RJ, King TE, Stone JH. Clinical manifestations and diagnosis of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. Up to date; Last literature review version 19.1: Ocak 2011.
83. Cannady SB, Batra PS, Koenig C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope* 2009; 119:757-61.
84. McDonald TJ, DeRemee RA. Head and neck involvement in Wegener's granulomatosis (WG). *Adv Exp Med Biol* 1993; 336:309-13.
85. Rasmussen N. Management of the ear, nose, and throat manifestations of Wegener granulomatosis: an otorhinolaryngologist's perspective. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13:3-11.
86. Gubbels SP, Barkhuizen A, Hwang PH. Head and neck manifestations of Wegener's granulomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36:685-705.
87. Solans-Laqué R, Bosch-Gil J, Canela M, et al. Clinical features and therapeutic management of subglottic stenosis in patients with Wegener's granulomatosis. *Lupus* 2008; 17:832-6.
88. Pesci A, Pavone L, Buzio C, Manganelli P. Respiratory system involvement in ANCA-associated systemic vasculitides. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22 Suppl 1:S40.
89. Schwarz MI, Brown KK. Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* 2000; 55:502-10.

90. Lee KS, Kim TS, Fujimoto K, et al. Thoracic manifestation of Wegener's granulomatosis: CT findings in 30 patients. *Eur Radiol* 2003; 13:43-51.
91. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2010; 363:221-32.
92. Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP. Wegener's granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:676-82.
93. BSR and BHPR Guidelines For The Management Of Adults With Anca Associated Vasculitis. *Rheumatology* 2007;46:1615–16.
94. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). A Disease-Specific Activity Index for Wegener's Granulomatosis. *Arthritis & Rheumatism* 2001;44:912-920.
95. Hellmich B, Lamprecht P, Gross WL. Advances in the therapy of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18:25–32.
96. Khasnis A, Langford CA. Update on vasculitis . *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1226-36.
97. Jennette J, Thomas D, Falk R. Microscopic polyangiitis (microscopic polyarteritis). *Semin Diagn Pathol* 2001;18:3–13.
98. Lauque D, Cadranel J, Lazor R, et al. Microscopic polyangiitis with alveolar hemorrhage. A study of 29 cases and review of the literature. *Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires. Medicine (Baltimore)* 2000;79:222–33.
99. Savige J, Pollock W, Trevisin M. What do antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) tell us? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005; 19:263.
100. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1186-97.
101. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23:355-66.
102. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:25-32.
103. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27:148.
104. King TE. Epidemiology, pathogenesis, and pathology of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Up to date; Last literature review version 19.2: Mayis 2011.

- 105.** Mouthon L, Le Toumelin P, Andre MH, et al. Polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: characteristics and outcome in 38 patients over 65 years. *Medicine (Baltimore)* 2002; 81:27-40.
- 106.** Abril A, Calamia KT, Cohen MD. The Churg Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis): review and update. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33:106-14.
- 107.** Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, Hughes GR. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to Churg-Strauss syndrome. *Medicine* 1984;63:65-81.
- 108.** Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum* 2004;51:92-9.
- 109.** Zwerina J, Eger G, Englbrecht M, et al. Churg-Strauss syndrome in childhood: a systematic literature review and clinical comparison with adult patients. *Semin Arthritis Rheum* 2009; 39:108-15
- 110.** Harrold LR, Andrade SE, Go AS, et al. Incidence of Churg-Strauss syndrome in asthma drug users: a population-based perspective. *J Rheumatol* 2005; 32:1076-80.
- 111.** Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* 2003; 115:284-90.
- 112.** Topcu F, Akyildiz L, Yildiz T et al. Montelukast and Churg-Strauss Syndrome. *Turkish Respiratory Journal* 2007; 8(1): 27-29.
- 113.** Specks, U. Pulmonary vasculitis. In: *Interstitial Lung Disease*, 4th, King, TE Jr, Schwarz, MI (Eds), BC Decker, Hamilton, ON 2003. p.615.
- 114.** Keogh KA. Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: cause, trigger or merely an association? *Drug Saf* 2007; 30:837-43.
- 115.** Nathani N, Little MA, Kunst H, et al. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* 2008; 63:883-8.
- 116.** Tuggey JM, Hosker HS. Churg-Strauss syndrome associated with montelukast therapy. *Thorax* 2000; 55:805-6.
- 117.** Katsura T, Yoshida F, Takinishi Y. The Churg-Strauss syndrome after pranlukast treatment in a patient not receiving corticosteroids. *Ann Intern Med* 2003; 139:386-7.
- 118.** Le Gall C, Pham S, Vignes S, et al. Inhaled corticosteroids and Churg-Strauss syndrome: a report of five cases. *Eur Respir J* 2000; 15:978-81.
- 119.** Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 2009; 136:507-18.

- 120.** Ruppert AM, Averous G, Stanciu D, et al. Development of Churg-Strauss syndrome with controlled asthma during omalizumab treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:253-4.
- 121.** Orriols R, Muñoz X, Ferrer J, et al. Cocaine-induced Churg-Strauss vasculitis. *Eur Respir J* 1996; 9:175-7.
- 122.** Wiesner O, Russell KA, Lee AS, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies reacting with human neutrophil elastase as a diagnostic marker for cocaine-induced midline destructive lesions but not autoimmune vasculitis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2954-65.
- 123.** Peikert T, Finkielman JD, Hummel AM, et al. Functional characterization of antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with cocaine-induced midline destructive lesions. *Arthritis Rheum* 2008; 58:1546-51.
- 124.** Neumann T, Manger B, Schmid M, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore)* 2009; 88:236-43.
- 125.** Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis* 2006; 47:770-9.
- 126.** Kawakami T, Soma Y, Kawasaki K, et al. Initial cutaneous manifestations consistent with mononeuropathy multiplex in Churg-Strauss syndrome. *Arch Dermatol* 2005; 141:873-8.
- 127.** Pagnoux C, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:21-28.
- 128.** Cottin V, Khouatra C, Dubost R, et al. Persistent airflow obstruction in asthma of patients with Churg-Strauss syndrome and long-term follow-up. *Allergy* 2009; 64:589-95.
- 129.** Solans R, Bosch JA, Perez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and longterm follow-up of 32 patients. *Rheumatology* 2001;40:763-71.
- 130.** Wechsler ME, Garpestad E, Flier SR, et al. Pulmonary infiltrates, eosinophilia, and cardiomyopathy following corticosteroid withdrawal in patients with asthma receiving zafirlukast. *JAMA* 1998; 279:455-7.
- 131.** Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995; 108:320-3.
- 132.** Chumbley LC, Harrison EG Jr, DeRemee RA. Allergic granulomatosis and angiitis (Churg-Strauss syndrome). Report and analysis of 30 cases. *Mayo Clin Proc* 1977; 52:477-84.
- 133.** Bacciu A, Buzio C, Giordano D, et al. Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope* 2008; 118:325-9.
- 134.** Bacciu A, Bacciu S, Mercante G, et al. Ear, nose and throat manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Acta Otolaryngol* 2006; 126:503-9.

- 135.** Ishiyama A, Canalis RF. Otological manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope* 2001; 111:1619-24.
- 136.** Corradi D, Maestri R, Facchetti F. Postpartum Churg-Strauss syndrome with severe cardiac involvement: description of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2009; 28:739-43.
- 137.** Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* 1999; 122 :427-39.
- 138.** Wolf J, Bergner R, Mutallib S, et al. Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome--a prospective monocentric study. *Eur J Neurol* 2010; 17:582-8.
- 139.** Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5:161-67.
- 140.** King TE. Clinical features and diagnosis of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Up to date; Last literature review version 19.1: Ocak 2011.
- 141.** Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-35.
- 142.** Della Rossa A, Baldini C, Tavoni A, et al. Churg-Strauss syndrome: clinical and serological features of 19 patients from a single Italian centre. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41:1286-94.
- 143.** Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005; 143:632-8.
- 144.** Jeong YJ, Kim KI, Seo IJ, Lee CH, Lee KN, Kim KN, et al. Eosinophilic lung diseases: a clinical, radiologic, and pathologic overview. *Radiographics* 2007;27:617-37.
- 145.** Erzurum SC, Underwood GA, Hamilos DL, Waldron JA. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1989; 95:1357-59.
- 146.** Choi YH, Im J-G, Han BK, et al. Thoracic manifestations of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 2000;117:117-24.
- 147.** Worthy SA, Muller NL, Hansell DM, et al. Churg-Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1998;170:297-300.
- 148.** Buschman DL, Waldron JA Jr, King TE Jr. Churg-Strauss pulmonary vasculitis. High-resolution computed tomography scanning and pathologic findings. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:458-61.
- 149.** Allen JN, Davis WB. Eosinophilic lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1423-38.

- 150.** Baccouche H, Yilmaz A, Alscher D, et al. Images in cardiovascular medicine. Magnetic resonance assessment and therapy monitoring of cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Circulation* 2008; 117:1745-49.
- 151.** Mavrogeni S, Manoussakis MN, Karagiorga TC, et al. Detection of coronary artery lesions and myocardial necrosis by magnetic resonance in systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum* 2009; 61:1121-29.
- 152.** King ET. Treatment and prognosis of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Up to date; Last literature review version 19.2: Mayis 2011.
- 153.** Guillevin L, Lhote F, Gayraud M, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. *Medicine (Baltimore)* 1996; 75:17-28.
- 154.** Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44:666-75.
- 155.** Luqmani RA, Flossmann O. Outcome in small-vessel systemic vasculitis. *J Rheumatol* 2006; 33:1224–27.
- 156.** Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* 2003;349:36–44.
- 157.** Langford CA. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2003; 349:3–4.
- 158.** Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of TNF_ blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:717–21.
- 159.** Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:655–69.
- 160.** Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum* 2008; 58:2908–18.
- 161.** Chen M, Yu F, Zhang Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis in older patients. *Medicine (Baltimore)* 2008; 87:203–9.
- 162.** Holguin F, Ramadan B, Gal AA, et al. Prognostic factors for hospital mortality and ICU admission in patients with ANCA-related pulmonary vasculitis. *Am J Med Sci* 2008; 336:321–6.

- 163.** Khan SA, Subla MR, Behl D, et al. Outcome of patients with small-vessel vasculitis admitted to a medical ICU. *Chest* 2007;131:972–6.
- 164.** Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19:25–32.
- 165.** Guillevin L, Le Thi Huong D, Godeau P, et al. Clinical findings and prognosis of polyarteritis nodosa and Churg-Strauss angiitis: a study in 165 patients. *Br J Rheumatol* 1988;27:258–64
- 166.** Guillevin L, Pagnoux C, Mahr A, et al. The Five-Factor Score (FFS) revisited: a tool to assess the prognoses of polyarteritis nodosa (PAN), microscopic polyangiitis (MPA), Churg-Strauss syndrome (CSS) and Wegener's granulomatosis (WG) based on 1108 patients from the French Vasculitis Study Group (FVSG) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008; 58(suppl):S906
- 167.** Lupi-Herrera E, Sánchez-Torres G, Marcushamer J, et al. Takayasu's arteritis. Clinical study of 107 cases. *Am Heart J* 1977; 93:4.
- 168.** Arend WP, Michel BA, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1129-34.
- 169.** Dabague J, Reyes PA. Takayasu arteritis in Mexico: a 38-year clinical perspective through literature review. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl:S103.
- 170.** Koide K. Takayasu arteritis in Japan. *Heart Vessels Suppl* 1992; 7:48.
- 171.** Kimura A, Kitamura H, Date Y, Numano F. Comprehensive analysis of HLA genes in Takayasu arteritis in Japan. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl:S61.
- 172.** Hata A, Noda M, Moriwaki R, Numano F. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl:S155.
- 173.** Sharma BK, Jain S, Sagar S. Systemic manifestations of Takayasu arteritis: the expanding spectrum. *Int J Cardiol* 1996; 54 Suppl:S149.
- 174.** Weyand CM, Goronzy JJ. Medium- and large-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 2003; 349:160-69.
- 175.** Fassbender, HG. Pathology and pathobiology of rheumatic diseases. Second edition, Springer-Verlag, Berlin 2002; pg. 304.
- 176.** Noris M, Daina E, Gamba S, et al. Interleukin-6 and RANTES in Takayasu arteritis: a guide for therapeutic decisions? *Circulation* 1999; 100:55-60.
- 177.** Hunder GG. Clinical features and diagnosis of Takayasu arteritis. Last literature review version 19.2: Mayis 2011.

- 178.** Eichhorn J, Sima D, Thiele B, et al. Anti-endothelial cell antibodies in Takayasu arteritis. *Circulation* 1996; 94:2396-401.
- 179.** Boehme MW, Schmitt WH, Youinou P, et al. Clinical relevance of elevated serum thrombomodulin and soluble E-selectin in patients with Wegener's granulomatosis and other systemic vasculitides. *Am J Med* 1996; 101:387-94.
- 180.** Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:31-37.
- 181.** Keenan NG, Mason JC, Maceira A, et al. Integrated cardiac and vascular assessment in Takayasu arteritis by cardiovascular magnetic resonance. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3501-9.
- 182.** Yamada I, Nakagawa T, Himeno Y, et al. Takayasu arteritis: evaluation of the thoracic aorta with CT angiography. *Radiology* 1998; 209:103-9.
- 183.** Meller J, Strutz F, Siefker U, et al. Early diagnosis and follow-up of aortitis with [(18)F]FDG PET and MRI. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:730-36.
- 184.** Kobayashi Y, Ishii K, Oda K, et al. Aortic wall inflammation due to Takayasu arteritis imaged with 18F-FDG PET coregistered with enhanced CT. *J Nucl Med* 2005; 46:917-22.
- 185.** Webb M, Chambers A, AL-Nahhas A, et al. The role of 18F-FDG PET in characterising disease activity in Takayasu arteritis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:627-34.
- 186.** Arnaud L, Haroche J, Malek Z, et al. Is (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning a reliable way to assess disease activity in Takayasu arteritis? *Arthritis Rheum* 2009; 60:1193-200.
- 187.** Hunder GG. Treatment of Takayasu arteritis. Last literature review version 19.2: Mayıs 2011 .
- 188.** Behçet H. Über rezidivierende aphthose, durch ein virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105:1152–7.
- 189.** Erkan F, Gul A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax* 2001; 56:572-8.
- 190.** Raz I, Okon E, Chajek-Shaul T. Pulmonary manifestations in Behçet's syndrome. *Chest* 1989; 95:585-89.
- 191.** Erkan F, Cavdar T. Pulmonary vasculitis in Behçet's disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:232-39.
- 192.** Tunaci A, Berkmen YM, Gokemen E. Thoracic involvement in Behçet's disease: pathologic, clinical and imaging features. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 164:51-56.

- 193.** Chajek T, Fainaru M. Behçet's disease: reports of 41 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54:179-96.
- 194.** Dilen N, Konice A, Aral O, et al. Risk factors for vital organ involvement in Behcet's disease. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science, 1993; 165–69.
- 195.** Valesini G, Pezzi PP, Catarinelli G, et al. Clinical manifestations of Behcet's disease in Italy: study of 155 patients at Rome University. In: O'Duffy JD, Kokmen E. Behcet's disease: basic and clinical aspects. New York, NY: Marcel Dekker 1991; 279–89.
- 196.** Shahram F, Davatchi F, Akbarian M, et al. The 1996 Survey of Behçet's disease in Iran: study of 3153 cases [abstract]. VIIth International Conference on Behçet's Disease. *Revue du Rhumatisme*, English ed, 1996; 63:538.
- 197.** Uzun O, Akpolat T, Erkan L. Pulmonary Vasculitis in Behçet Disease: A Cumulative Analysis. *Chest* 2005;127:2243-2253.
- 198.** Raz I, Okon E, Chajek-Shaul T. Pulmonary manifestations in Behcet's syndrome. *Chest* 1989; 95:585–89.
- 199.** Lie JT. Cardiac and pulmonary manifestations of Behcet syndrome. *Pathol Res Pract* 1988; 183:347–55.
- 200.** Slavin RE, de Groot WJ. Pathology of the lung in Behcet's disease: case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1981; 5:779–88.
- 201.** Mouas H, Lortholary O, Lacombe P, et al. Embolization of multiple pulmonary arterial aneurysms in Behcet's disease. *Scand J Rheumatol* 1996; 25:58–60.
- 202.** Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al. Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases. *Br J Rheumatol* 1994; 33:48–51.
- 203.** Stricker H, Malinverni R. Multiple, large aneurysms of pulmonary arteries in Behcet's disease: clinical remission and radiologic resolution after corticosteroid therapy. *Arch Intern Med* 1989; 149:925–27.
- 204.** Salamon F, Weinberger A, Nili M, et al. Massive hemoptysis complicating Behcet's syndrome: the importance of early pulmonary angiography and operation. *Ann Thorac Surg* 1988; 45:566–67.
- 205.** Slavin RE, de Groot WJ. Pathology of the lung in Behcet's disease: case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1981; 5:779–88.
- 206.** Winer-Muram HT, Headley AS, Menke P, et al. Radiologic manifestations of thoracic vascular Behcet's disease in African-American men. *J Thorac Imaging* 1994; 9:176–79.
- 207.** Erkan F, Kiyani E, Tunaci A. Pulmonary complications of Behçet's disease. *Clin Chest Med* 2002; 23:493–503.

- 208.** Tüzün H, Yaman M, Gemicioglu B, et al. Behcet's disease presenting with a pulmonary mass lesion. *Chest* 1993; 104:1635–36
- 209.** Bayraktar Y, Balkanci F, Demirkazik F, et al. Type of vessel involvement in patients with Behcet's disease. In: Wechsler B, Godeau P, eds. *Proceedings of the 6th International Conference on Behçet's disease*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science, 1993; 517–22.
- 210.** Yazici H, Baaran G, Hamuryudan V, et al. The ten-year mortality in Behçet's syndrome. *Br J Rheumatol* 1996; 35:139–41.
- 211.** Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine* . 1997; 76 (3): 192 –202.
- 212.** Cañas C, Tobón GJ, Granados M, Fernández L. Diffuse alveolar hemorrhage in Colombian patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2007; 26(11): 1947-49.
- 213.** Santos-Ocampo AS, Mandell BF, Fessler BJ. Alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus: presentation and management. *Chest*. 2000; 118 (4): 1083-90.
- 214.** Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, et al . Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis . *Medicine (Baltimore)*.1975; 54 (5): 397-409.
- 215.** Hoshi K, Matsuda M, Ishikawa M, et al. Successful treatment of fulminant pulmonary hemorrhage associated with systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*. 2004;23(3): 252-5.
- 216.** Cheema GS, Quismorio FP Jr. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med*. 2000; 6 (5):424-29.
- 217.** Badsha H, Teh CL, Kong KO, Lian TY, Chang HH. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum*. 2004; 33 (6): 414 – 42.
- 218.** Lazor R, Bigay-Gamé L, Cottin V, et al; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires (GERMOP); Swiss Group for Interstitial and Orphan Lung Diseases (SIOLD). Alveolar hemorrhage in anti-basement membrane antibody disease: a series of 28 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86 (3): 181-93.
- 219.** Magro CM, Morrison C, Pope-Harman A, Rothrauff SK, Ross P Jr. Direct and indirect immunofluorescence as a diagnostic adjunct in the interpretation of nonneoplastic medical lung disease. *Am J Clin Pathol*. 2003; 119 (2): 279-89.

- 220.** Levy JB, Turner AN, Rees AJ, Pusey CD. Long-term outcome of anti-glomerular basement membrane antibody disease treated with plasma exchange and immunosuppression. *Ann Intern Med.* 2001; 134 (11): 1033 - 42.
- 221.** Collard HR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Clin Chest Med* 2004; 25:583-92.
- 222.** Franks TJ, Koss MN. Pulmonary capillaritis. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6:430-5.
- 223.** Fontenot, AP, Schwarz, MI. Diffuse alveolar hemorrhage. In: *Interstitial Lung Disease*, 4th ed, King, TE Jr, Schwarz, MI (Eds), B.C. Decker, Hamilton, ON, Canada. 2003. p.632.
- 224.** Schwarz MI. The diffuse alveolar hemorrhage syndromes. Up to date; last literature review version 19.1: Ocak 2011.
- 225.** Travis WD, Colby TV, Lombard C, Carpenter HA. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation . *Am J Surg Pathol* . 1990 ; 14 (12): 1112 – 25.
- 226.** Colby TV, Fukuoka J, Ewaskow SP, et al. Pathologic approach to pulmonary hemorrhage. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5:309-19.
- 227.** Bansal, S, Khan, R, Cicensia, J. et al. Alveolar hemorrhage associated with administration of glycoprotein IIA/IIIB inhibitor eptifibatide. *Crit Care Med* 2006; 34:165-72.
- 228.** Kim EA, Lee KS, Primack SL, et al. Viral pneumonias in adults: radiologic and pathologic findings. *Radiographics* 2002; 22:137-49.
- 229.** Alexandrescu DT, Dutcher JP, O'Boyle K, et al. Fatal intra-alveolar hemorrhage after rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:2321-5.
- 230.** Anantham D, Chan KP, Chuah KL, et al. Pulmonary capillaritis in IgA nephropathy. *South Med J* 2007; 100:605-7.
- 231.** Luks AM, Lakshminarayanan S, Hirschmann JV. Leptospirosis presenting as diffuse alveolar hemorrhage: case report and literature review. *Chest* 2003; 123:639-43.
- 232.** Schwarz MI, Mortenson RL, Colby TV, et al. Pulmonary capillaritis. The association with progressive irreversible airflow limitation and hyperinflation. *Am Rev Respir Dis.*1993; 148 (2): 507 – 11.
- 233.** De Lassence A, Fleury-Feith J, Escudier E, et al. Alveolar hemorrhage. Diagnostic criteria and results in 194 immunocompromised hosts. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:157-63.
- 234.** Vlahakis NE, Rickman OB, Morgenthaler T. Sirolimus-associated diffuse alveolar hemorrhage. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:541-5.

- 235.** Zeiss CR, Wolkonsky P, Chacon R, et al. Syndromes in workers exposed to trimellitic anhydride. A longitudinal clinical and immunologic study. *Ann Intern Med* 1983; 98:8-12.
- 236.** Mandel J, Mark EJ, Hales CA. Pulmonary veno-occlusive disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:1964-72.
- 237.** Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. *Chest* 2010; 137:1164-71.
- 238.** Tobler A, Schürch E, Altermatt HJ, Im Hof V. Anti-basement membrane antibody disease with severe pulmonary haemorrhage and normal renal function. *Thorax* 1991; 46:68-70.
- 239.** Yeager H Jr, Powell D, Weinberg RM, et al. Idiopathic pulmonary hemosiderosis: ultrastructural studies and responses to azathioprine. *Arch Intern Med* 1976; 136:1145-49.
- 240.** Madore F, Lazarus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 367-86.
- 241.** Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest* 2009; 136:1101-11.
- 242.** Wanko SO, Broadwater G, Folz RJ, Chao NJ. Diffuse alveolar hemorrhage: retrospective review of clinical outcome in allogeneic transplant recipients treated with aminocaproic acid. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12:949-53.