

VASKÜLİTLER

Vaskülitler

Değişen derecelerde vasküler oklüzyon ve doku iskemisine yol açan, vasküler yapıların patolojik inflamasyonu ile karakterli heterojen bir grup hastalıktır.









TE 1.4
BW 375.0
MAG SUB
A1
25

GULENC, MEHMET
2994437
*01-Jan-1949;54Y
STUDY 10440
13-Oct-2003
12:07:27
15 IMA 1 / 1

with contrast

TR 3.8
TE 1.4
SP P8.0
SL 1.0 BW 375.0
FoV 450*450 OTHER
192 *512
Cor A1
W 140
C 49 25

HACETTEPE UNI. GULENC, MEHMET
syngo LEONARDO 3D 2994437
2002B *01-Jan-1949;54Y
HFS
STUDY 10440
13-Oct-2003
12:07:27
15 IMA 1 / 1

F
SP H37.2
SL 20.0
FoV 450*450
192 *512
Tra>Sag(-9.2)
W 100
C 34

HACETTEPE UNI.
syngo LEONARDO 2D
2002B
HFS

with contrast

R

R

RRA

RRA

LRA

Cor

Cor

10cm

10cm

MF 2.01

MF 2.01

TR 3.8
TE 1.4

TR 3.8
TE 1.4

BW 375.0
PROJECTION I

SP A14.9
FoV 450*450
192 *512
Cor A1

BW 375.0
PROJECTION I

A1

with contrast

W 118
C 49 25

25

A

A

SP A14.9

FoV 450*450

192 *512

Cor

W 118

C 49

with contrast

Vaskülitik Sendromların Sınıflandırılması

Vaskülit tipi	Aorta ve dalları	Büyük & orta arterler	Orta çaplı muskuler arterler	Küçük muskuler arterler	Venüller & arterioller
Takayasu	●				
DHA	●	●			
PAN		●	●	●	
İzole CNS		●	●	●	
C-SS			●	●	
WG			●	●	●
KDH-assoc. vask				●	●
Lökositoklastik: HSP Diğer				●	●

Primer Vaskülitler

- **Büyük damar vaskülitleri**

Dev hücreli (temporal) arterit

Takayasu arteriti

İzole CNS vaskülit

Cogan's sendromu

- **Orta-küçük damar vaskülitleri**

PAN/Kutanöz PAN

Wegener granülomatozu

Churg-Strauss Sendromu

Kawasaki hastalığı

Buerger Hastalığı

- **Küçük damar vaskülitleri**

Mikroskopik polianjiitis

Kutanöz lökositoklastik anjiitis

Henoch-schönlein purpurası

Esansiyel *mixed* krioglobulinemi

Serum Hastalığı

Hipokomplementemik ürtikerial vaskülit

Dego's Sendromu

Behçet's Hastalığı

Sekonder Vaskülitler

- İnfeksiyonla ilişkili vaskülitler
- KDH ile ilişkili vaskülitler
- İlaça bağlı vaskülitler
- Malignensi ile ilişkili vaskülitler
- Organ transplant vaskülitleri
- Sistemik hastalıklarla ilişkili vaskülitler

Primer Vaskülitlerin Damar Çapına Göre Sınıflandırılması

- **Büyük damar vaskülitleri**
Dev hücreli (temporal) arterit
Takayashu arteriti
- **Orta çaplı damar vaskülitleri**
Poliarteritis nodosa
Kawasaki hastalığı
- **Küçük çaplı damar vaskülitleri**
Wegener granülomatozu
Churg-Strauss Sendromu
Mikroskopik polianjiitis
Henoch-schönlein purpurası
Esansiyel krioglobulinemik vaskülit
Kutanöz lökositoklastik vaskülit

(Chapell Hill-1994)

Vaskülit Patogenezinde Potansiyel Mekanizmalar

- Patojenik immün kompleksler
- Anti nötrofilik sitoplazmik antikolar (ANCA)
- Antiendotelial antikolar
- Hücresel immün yanıt ve granülom oluşumu
- Endotel hücre disfonksiyonu (infeksiyöz, tümöral veya toksik)

Patojenik İmmün Kompleksler

- Henoch-Schönlein Purpurası
- Esansiyel *mixed* krioglobulinemi
- KDH ile ilişkili vaskülitler
- Serum hastalığı ve kutanöz vaskülitler
- Hepatit B ile ilişkili vaskülitler

ANCA İle İlişkili Vaskülitler

- Wegener granülomatozu
- Churg-Strauss sendromu
- Mikroskopik polianjiitis

Patojenik T Hücre Yanıtı & Granülom Oluşumu

- Dev Hücreli arterit
- Takayasu arteriti
- Wegener granülomatozu
- Churg-Strauss sendromu
- Kawasaki hastalığı

Vaskülit Düşündüren Klinik Bulgular-I

- Açıklanamayan ateş, kilo kaybı, anoreksi
- Kas-iskelet belirtileri
- Cilt bulguları: gangren, palpabl purpura, ürtiker, sc nodül, splinter hemoraji
- Periferik nöropati/CNS anormallikleri
- Testiküler ağrı
- Çene ve/veya dilde klaudikasyo

Vaskülit Düşündüren Klinik Bulgular-II

- Hipertansiyon ve anormal idrar sedimenti
- Nekrotizan glomerülonefrit / proteinüri
- Solunum yolu belirtileri
- GIS bulguları
- Periferik nabız değişiklikleri

Sistemik Vaskülit Olasılığında Rutin Laboratuvar Bulgular

CBC

Normokromik anemi

Lökositoz, eozinofili

Trombositoz

Biyokimya

Üre, Kreatinin ↑ (Renal tutulum)

KCFT ↑ (Karaciğer, kas)

Hipergamaglobulinemi

ESR

> 40mm/sa; sıklıkla >80-100

İdrar tetkiki

Mikroskopik hematüri, silendirüri, proteinüri, RBC casts

Sistemik Vaskülit Olasılığında Serolojik Testler

Kantitatif Ig / SPE	Ig G ↑, Ig M, Ig A ↑
RF	↑ (WG, PAN) % 30-50
ANCA	+ (WG; c-ANCA, diğer SNV)
PR 3 Ab	+ WG
Hepatit B	+ (PAN; %10-30)
Hepatit C	+ (PAN, <i>mixed</i> krioglobulinemi)
Krioglobulinler	↑ (<i>mixed</i> krioglobulinemi, PAN)
İmmün kompleksler	↑ (SNV)
Kompleman	↓ Hipokomplementemik ürtikeryel vaskülit

Vaskülitlerde Tanı

- Kesin tanı için histolojik konfirmasyon
- Anjiyografi alternatif tanısal yaklaşım
- Multisistem hastalıkta pozitif cilt bx sistemik vaskülit düşündürür
- Sural sinir bx güvenli bir alternatif / EMG
- Kas bx ağrılı bölgelerden / kör
- Böbrek bx nonspesifik

Poliarteritis Nodosa (PAN)

- Orta-küçük çaplı muskuler arterlerin hastalığıdır
- Başlıca deri, eklem, böbrek, periferik sinir, kas ve GIS tutulur
- Diğer organlar nadiren etkilenir

PAN & Epidemiyoloji

- Her yaşta, 40-60 yaş en sık
- Her ırkta
- $E/K=2$
- İnsidans 4.6-9 /1.000.000
- HBV hiperendemik Alaska'da 77/1.000.000

PAN & Klinik Bulgular

Periferal sinir	Mononöritis multipleks	%50-70
Böbrek	HT, azotemi, hematüri, proteinüri, anevrizma rüptürü	%70-80
Deri	Palpabl purpura, infarkt, LR	%40-50
Eklem	Artralji, artrit	%50-20
Kas	Miyalji, halsizlik	%50-70
GIS	Karın ağrısı, KcFT bozukluk	%30-70
Kalp	KKY, MI	↓
CNS	Konvülzyon, CVA	↓
Akciğer	İntersitisyel pnömonitis	↓
Göz	Retinal hemoraji	↓
Testis	Ağrı	↓
Temporal arter	Çene kladikasyon	↓

PAN & Renal Tutulum

- Arcuat, interlober arter ve arterioller tutulur
- Renal enfarkt
- Anevrizma rüptürü
- İntra- ve perirenal, retroperitoneal hemoraji
- HT sık, anormal idrar sedimenti eşliğinde
- Proteinüri 2gm/gün ↓
- ESRD nadir

PAN & GIS Tutulumu

- En sık karaciğer ve jejunum
- KC'de anevrizma, enfarkt ve hepatit
- Karın ağrısı veya hemoraji ile prezente olur
- Klinik karaciğer tutulumu sık değil (ALP ↑)
- Kronik aktif HBV ile ilişkili transaminaz ↑
- Hemoraji, infarkt, perforasyon fatal
- Apendiks, barsak, mesane, kc lokalize PAN

PAN & Periferal Sinir Tutulumu

- Vasa nervorum oklüzyonuna bağlı
- MNM, yaygın mononöritis, distal sensorimotor polinöropati, duysal nöropati
- Hastalığın erken döneminde
- Alt ve üst ekstremiteler eşit etkilenir
- Daha çok ekstremitelerin distalinde

PAN & CNS Tutulumu

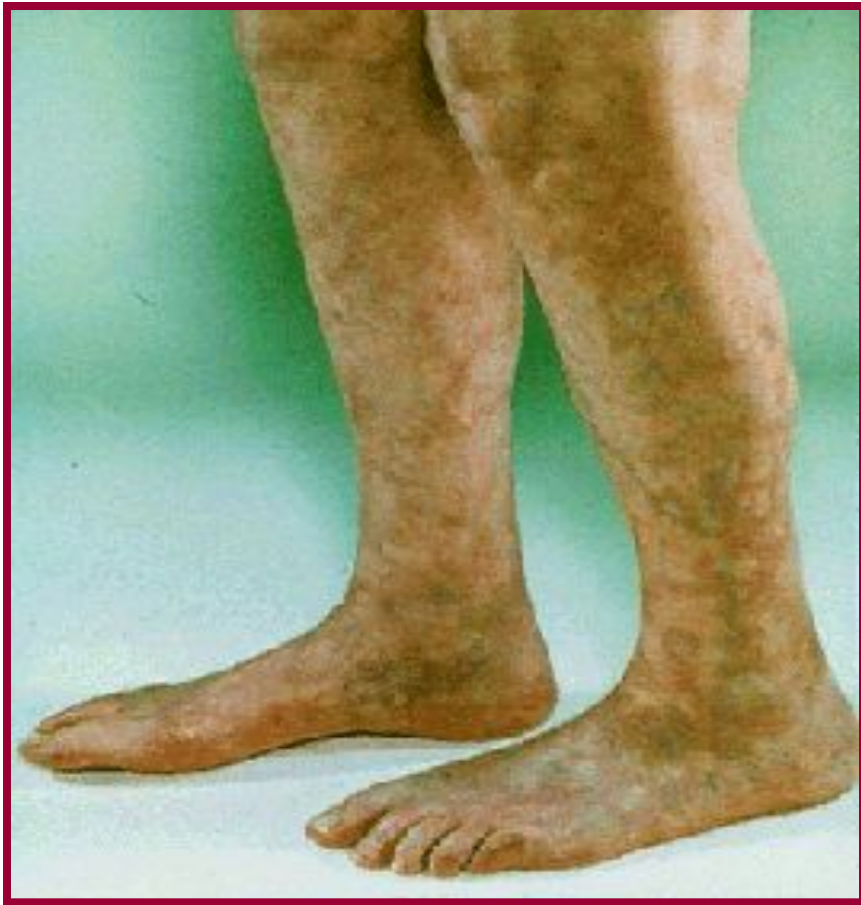
- Hastalık başlangıcından 2-3 yıl sonra
- Sinsi başlar kognitif disfonksiyon ve dikkat azalması ile karakterli
- Formal psikiyatrik testlerde bozukluk
- Patofizyolojisi? Akut vaskülit atakları
- SVO fatal olabilir; fokal-jeneralize konvülzyonlar fokal nörolojik defisit

PAN & Kardiyak Tutulum

- Klinik olarak sık görülmez
- Otopsilerde %90
- Koroner arterit veya HT'a bağlı KKY
- Sessiz MI, otopsilerde % 62
- Akut perikardit ve aritmiler nadir

PAN & Deri ve Muskuloskeletal Tutulum

- Makulopapüller döküntü, purpura, ürtiker, RF, ekimoz, ülserler, dijital gangren
- Subkutan nodül %15
- Myalji daha çok alt ekstremitelerde
- Erken dönemde karakteristik asimetrik, non-deforming poliartrit



Livedoretikularis



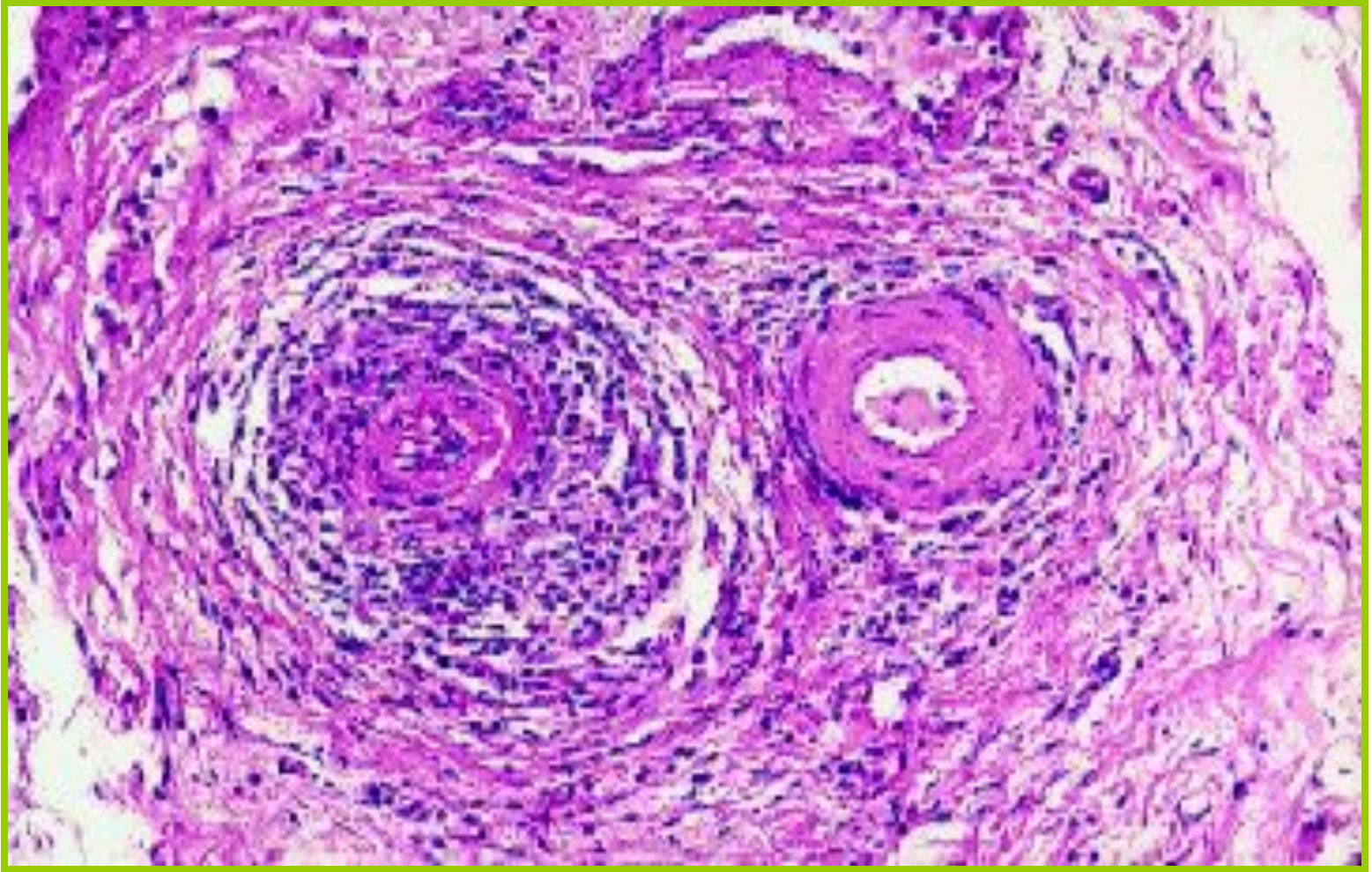
Palpabl purpura

PAN & Laboratuvar Bulgular

- Non-spesifik akut faz yanıtı ↑
- Düşük titrede RF
- Dolaşımda immün kompleksler
- Serum kompleman düzeyleri ↓
- HBs Ag +, Anti HBs Ab +

Patolojik Tanı

- Tüm damar duvarında nötrofil, eozinofil, MNL hücre infiltrasyonu ve fibrinoid nekroz
- İnflamasyon tipik bifurkasyon yerlerindedir
- Fokal- segmental tarzda tutulum
- Pıhtı oluşumu, intimal ve muskuler proliferatifasyon → okluziv vaskülopati



Safrakesesi arterinde pleomorfik hücre infiltratı ve fibrinoid nekroz

Anjiyografi

- Multipl mikroanevrizma patognomonik (%60)
- Atrial miksoma,
- WG, SLE, RA, CSS, BH nadiren mikroanevrizma
- Tıkayıcı damar hastalığının yorumu daha zor



Visseral anjiografide segmental daralma ve anevrizmalar

ACR 1990 PAN Sınıflandırma Kriterleri

1. Kilo kaybı 4 kg ↑
2. Livedoretikülaris
3. Testiküler ağrı ya da hassasiyet
4. Myalji, halsizlik
5. Mononöropati ya da polinöropati
6. Diastolik kan basıncı 90mmHg ↑
7. BUN, kreatinin ↑
8. Serum HBs Ag ya da Ab +
9. Visseral arterlerde arteriografik patolojiler
10. PMNL içeren küçük-orta çaplı arter histopatolojisi

PAN sınıflandırması için en az 3/10 kriter gereklidir

PAN'a Benzeyen Klinik Durumlar

İnfeksiyon

Cilt embolisi

Endokardit

Cilt lezyonlar
Glomerülonefrit

Malignensi

Cilt lezyonları
Konstitusyonel bulgular

Kolesterol embolisi

Ayakta livedo vaskülit

Sol atrial mixoma

Cilt embolisi

PAN ile Komplike Durumlar

- RA
- SLE
- Sjögren sendromu
- Krioglobulinemi
- Malignensi
- HBV, HCV

Tedavi Yaklaşımı

5 yıllık sağkalım;

- Tedavisiz %10
- Kortikosteroid ile %50
- Kortikosteroid+ CYP %80

Kombinasyon Tedavisi

CST&CYP *versus* CST

randomize-kontrollü çalışmada;

- Daha iyi hastalık kontrolü
- Daha düşük relaps oranı
- 10 yıllık sağkalım aynı ?

Kombinasyon Rejimleri

- 3 gün IV 1 gm pulse metilprednizolon
- PO CST 1mg/kg/gün
- PO CYP 2mg/kg/gün
- IV pulse CYP 0.6gm/m²

HBV & PAN İlişkisi

- Olguların 1/3 ↑
- GIS % 46.3
- Malign HT % 29.7
- Renal infarkt ve orş-epididimit %26
- Aşılama ile HBV+PAN'da ↓ (%20-7,3; 1980-1990)

HBV (+) PAN Tedavisi

- Sağkalım/1 y; HBs Ag (–) PAN'da %85
HBs Ag (+) PAN' da %70
- GIS komplikasyonları mortaliteyi ↑
- CST+CYP viral replikasyonu ↑, siroz →
- Relaps % 5.6

**VASKÜLİTLERDE TERAPÖTİK
STRATEJİ TANIYA DEĞİL
HASTALIĞIN CİDDİYETİNE
DAYANMALIDIR !**

Guillevin L, Drugs 1997;53:805-817

PAN ve CSS için prognostik faktörler:

Five Factor Score (FFS)

- Proteinüri 1 gm/gün ↑
- Serum kreatinini > 140 μ mol/L
- Kardiyomyopati
- GIS tutulumu
- CNS tutulumu

5 yıllık mortalite;

- FFS= 0 ise %12
- FFS= 1 ise %26
- FFS \geq 2 ise %46

Mikroskopik Polianjiitis (MPA)

- Küçük çaplı arter, venül, kapiller tutulur
- PAN'dan temel farkları;
 - Segmental nekrotizan glomerülonefrit
 - Pulmoner tutulum
 - Ig depoziti saptanmaz
 - ANCA (%50-75)

MPA & Klinik Bulgular

- Ateş (%55), gece terlemesi, myopati, nöropati
- Artralji (%50)
- KKY (%18)
- RPGN (karakteristik)
- Alveolar hemoraji (%12)
- İntersitisyel fibrozis
- KBB bulguları
- HBV, HCV (-)

Dev Hücreli Arterit (DHA)

- Temporal arterit, kranial arterit ve granülomatoz arterit veya Horton hastalığı
- Orta ve geniş (% 10-15) çaplı arterlerin tutulumu ile karakterlidir
- Karotisin orta çaplı ekstrakranial dalları (%90)

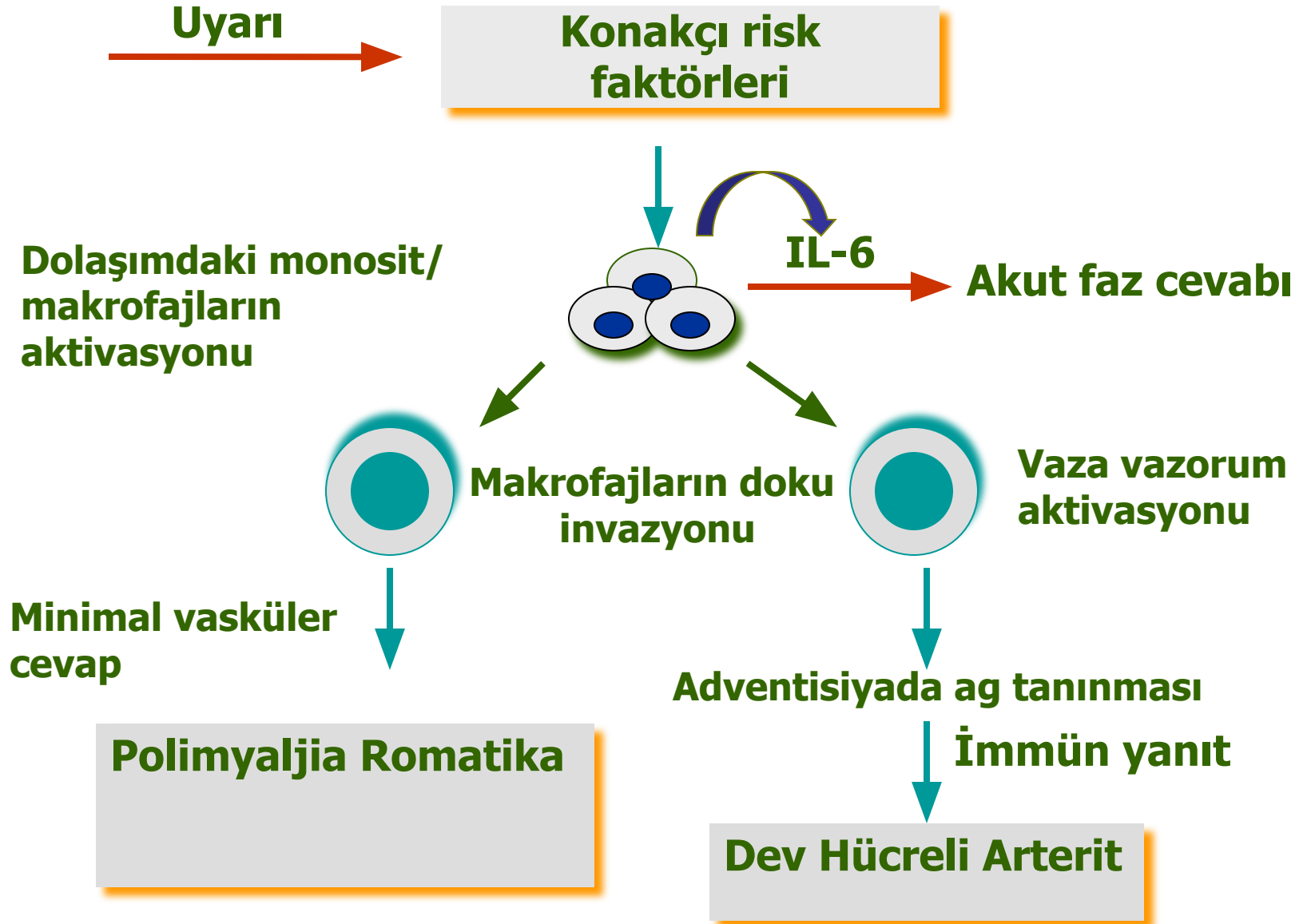
DHA & Epidemiyoloji

- 50Y ↑ insidans 0.49-27.3/100.000
- 60-75 yaşlar arası en sık
- K/E= 3

DHA & Risk Faktörleri

- Yaşlanma (insidans 5. 6. ve 8. dekatlarda; 10.2, 15.4, 20.7 /100.000)
- Kuzey Avrupa
- Etnik orijin
- HLA DRB104 ↑, 0402, 0404, 0408, (%50-60)

Dev Hücreli Arteritin Patogenetik Mekanizmaları:



DHA & PMR İlişkisi

- Aynı hastalığın iki farklı görünümü
- Klinik birliktelik % 40-60
- PMR'da temporal arter bx pozitifliği %21-50
- PMR + vaskülit (-) olgularda → damar duvarında prevaskülitik sitokin ekspresyonu (IL- 6, IL-1)

DHA & Etkilenen Damarlar

- Superfisial temporal
 - Vertebral
 - Oftalmik
 - Posterior siliar arterler
 - İnternal-eksternal karotis
 - Santral retinal arterler
- Torakal aorta
 - Abdominal aorta
 - Subklavien arter
 - Aksiller arter
 - Büyük pulmoner arterler

DHA & Tipik Belirti ve Bulgular

	Başlangıçta	Seyrinde
Baş ağrısı	% 86	% 90
Çene kladikasyonu	% 64	% 67
Polimyalji	% 21	% 50
Göz semptomları	% 35	% 40
Ateş	% 19	% 21
Anormal temporal arter	% 40	% 50

Baş ağrısı-I

- Genellikle erken dönemde
- Şakaklara lokalize ciddi ağrı
- Daha az oksipitalde veya belli belirsiz
- Etkilenen arter çevresinde skalp hassasiyeti

Baş ağrısı-II

- Arterler normal olabilir (1/3)
- Damarlar kalın, duyarlı ve nodülerdir
- Duyarlı noktalar, nodüller, küçük cilt infarktları



Dilate temporal arterleri

Göz Bulgularının Spektrumu-I

- Görme keskinliğinde ↓
- Diplopi
- Pitozis
- Kısmi veya tam körlük
- Birkaç günde diğer gözde de gelişir
- Pupil disfonksiyonu

Göz Bulgularının Spektrumu-II

Anterior iskemik optik nöropati	En sık, parsiyel ya da sıklıkla tam görme kaybı
Posterior iskemik optik nöropati	Daha az görülür, kısmi ya da tam görme kaybı
Santral retinal arter oklüzyonu	Ciddi görme kaybı
Slio-retinal arter oklüzyonu	Nadir
Koroidal infarktlar	Nadir

İskemik optik nörite bağlı ani körlük en çekinilen komplikasyondur!

Fundoskopik Bulgular

- Optik disk normal, soluk, ödemli olabilir
- *Cotton-wool* görünümü
- Hemorajiler



DHA'e sekonder optik atrofi

İntermittent Kladikasyon

- Maseter ve temporal kasları besleyen ekstrakranial aorta dalları
- Hastalık spesifitesi rölatif
- Çiğneme ve uzun konuşma esnasında
- Dilde kladikasyon
- Ağrılı disfaji

DHA & Büyük Damar Tutulumu

- ✓ **Subklavien ve aksiller, brakial arter tutulumuna aortik ark sendromu;**
 - **En sık üst ekstremitelerde kladikasyon, paresteziler, kas güçsüzlüğü**
 - **RF, nabız değişiklikleri, KB ↓**
 - **Bu grupta başağrısı ve çene kladikasyonu ↓**
 - **Temporal arter bx % 33 (+)**
- ✓ **DHA'de torasik aorta anevrizma riski 17.3 X ↑**
- ✓ **Abdominal aorta tutulumu nadir**



DHA & Aksiller arterde daralma

DHA'in Sinsi Bulguları

- Nedeni bilinmeyen ateş
- Solunum sistemi belirtileri
- Glossit, dilde infarkt
- Nörolojik belirtiler
- Myokard infarktüsü
- Tümör benzeri lezyonlar

Laboratuvar Bulgular

- ESR > 100 mm/saat
- Düşük-normal ESR %0-22.5
- Kronik hastalık anemi
- Trombositoz
- Hafif KcFT ↑ (1/3)
- α_2 -globulin ↑
- IL-6 ↑

DHA & Patoloji

- Panarterit
- Multinukleer dev hücreler karakteristik
- Fokal granülomatöz lezyonlar ve diffüz lenfomononükleer infiltratlar
- İntimal proliferasyon
- Eski ve yeni lezyonlar bir arada, *skip* lezyonlar

DHA & Tanısal Yaklaşım

- Normal temporal arterler inflamasyon + (1/3)
- False (-)' liği azaltmak için karşı taraftan bx (%15)
- False (-) bx %7-9 hastada
- PMR'li hastalardan bx ? (%10-50)
- Kısa süreli CTS tx false (-)'liği arttırmayabilir
- Dublex USG (inflamasyon, stenoz oklüzyon)

DHA Sınıflandırma Kriterleri (ACR-1990)

- Hastalık başlangıç yaşı ≥ 50 Y
- Yeni başlayan başağrısı
- Temporal arterlerde anormallik
- ESR ≥ 50 mm/saat
- Anormal arter biyopsisi

DHA tanısı için en az 3/5 kriter; sensitivite %93.5, spesifite %91,2

DHA'in erken tanı ve tedavisi körlük ve tutulan vasküler yapılarda oklüzyon ve rüptür gibi komplikasyonların gelişmesini önleyebilir !

DHA Tedavisinde Glukokortikoidler

- Yüksek doz CTS
- CTS azaltma döneminde relaps %60
- CTS ile uzun süreli tedavi
- CTS yan etkileri

DHA Tedavisinde İmmunosupressifler

- Azatiopirin
- Siklosporin
- Metotreksat
- Siklofosfamid

DHA Tedavisinde İzlem

- DHA alevlenmesinde \uparrow IL-6 düzeyleri ESR'den daha duyarlı
- Alevlenmelerde; ESR % 58'inde \uparrow
IL-6 % 89'unda \uparrow

Polimyaljia Romatika (PMR)

- DHA ile birlikte, öncesinde, DHA gelişimini takiben ya da tek başına gelişen klinik antite
- En az 4 hafta süreli
- Bilateral simetrik boyun, omuz, kalça, uyluk ağrısı ile karakterlidir
- İnsidans 20-53.7/100.000/yıl

PMR & Klinik Özellikler-I

- Ani başlangıç, genellikle omuz kuşağı kaslarının tutulumu ile
- Gece ağrısı, inaktivite periodlarını takiben ciddi katılık (*gelling phenomenon*)
- Kuvvetsizlik yoktur
- Ateş (*low-grade*), kilo kaybı, anoreksi, depresyon

PMR & Klinik Özellikler-II

- Bursit, tenosinovit (*frozen shoulder*)
- Büyük eklemlerde nonspesifik sinovit (diz, kalça, omuz, SI, sternoklavikular) %1-56
- ESR \geq 40mm/saat
- CST tedavisine dramatik yanıt

PMR & Ayırıcı Tanı

- Artropatiler
- İnflamatuvar kas hastalıkları
- Malign hastalıklar
- İnfeksiyon

PMR & Tedavi

- Prednizon 15-20mg/gün
- 2 haftada bir 2.5mg ↓
- 10 mg'dan sonra 4 haftada 1 mg ↓
- IL-6 takip parametresi
- DHA riski açısından takip

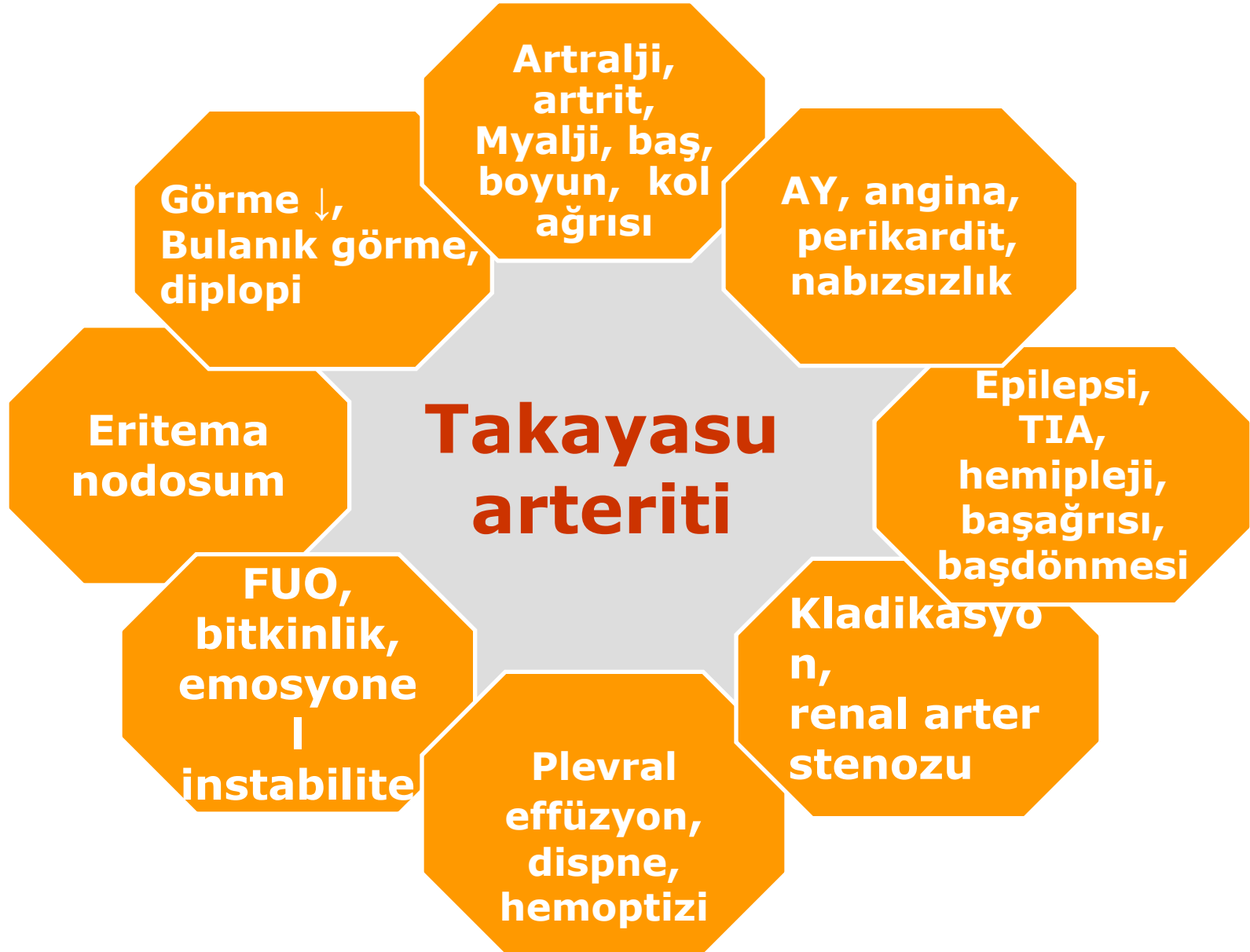
Takayasu Arteriti

- Aortik ark sendromu, nabızsızlık hastalığı, aortit sendromu
- Aorta, ana dalları ve pulmoner arterlerin nedeni bilinmeyen kronik inflamatuvar vaskülit

Takayasu & Epidemiyoloji

- 40 Y ↓ kadınlarda (15-25 Y)
- $K/E=9$
- Doğu Asya
- Kuzey Amerika insidans 2.6/milyon/yıl
- HLA B52, HLA B39 (Japonlarda)

Değişken Klinik Prezantasyonlar



Takayasu & Klinik Bulgular-I

- Üfürümler ($> \%80$)
- Radial, ulnar, brakial, karotis nabızlar \downarrow ($> \%50$)
- Kollar arası sistolik kan basıncı farkı (30mmHg \uparrow)
- Karotis boyunca ağrı (%4-32)
- Ekstremitelerde kladikasyon (%29-70),
- Parestezi

Takayasu & Klinik Bulgular-II

- Pulmoner vasküler arterit (%50)
- Hafif-orta derecede pulmoner HT
- Uni ya da bilateral renal arter stenozu
- Başağrısı, postural başdönmesi, senkop (%51)
- Konstitusyonel bulgular (%33-45)
- HT (%50)

Diğer Klinik Bulgular

- Myalji, artralji (%50)
- Artrit (%19)
- Plörit, perikardit, RF
- EN, lökositoklastik vaskülit
- Pyoderma gangrenozum

Takayasu & Göz Bulguları

- Bulanık görme, diplopi, amarozis fugax
- *Face-down* pozisyon
- Hipertansif retinopati (%6-41) daha sık
(**Mikroanevrizma, venöz dilatasyon, tespik dizisi**)
- Peripapiller arteriovenöz anastamozlar (%33),
retinal hemorajiler, optik atrofi
- İritis, episkleritis

Kardiyak Tutulum

- AY (%20)
- HT, AY ve MY bağı KKY (%36)
- Myokardit
- KAH (%10)

Laboratuvar Bulgular

Non-spesifiktir;

- ESR (%85)
- Anemi, lökositoz,
- Albumin/globulin ↓

Akciğer Radyolojisi

- Çıkan aortada genişleme
- İnen aortada kontur düzensizlikleri
- Aortik kalsifikasyonlar
- Hiler dolgunluk
- Sol ventrikül hipertrofisi

Histopatoloji

- Medida sınırlı lenfoplazmositer hücre infiltrasyonu ile karakterli granülomatöz arterit
- Değişen sayılarda dev hücreler ve yamalı tarzda medial muskuloelastik lamella harabiyeti karakteristiktir

Konvansiyonel Anjiografi-I

- Tanıda altın standart
- Büyük damarların değerlendirilmesinde girişimsel tx için önemli
- Damar manüplasyonu hastalık alevlenmesi, tromboflebit veya anevrizmaya yol açabilir

Konvansiyonel Anjiografi-II

- ✓ Stenoz ve anevrizmalarla karakterli
 - Tip I; arkus aorta ve dalları (%10)
 - Tip II; atipik aort koarktasyonu (%10)
 - Tip III; mikst tip (%65)
 - Tip IV; pulmoner tutulum (%45)
- ✓ Japonya'da arkus aorta, diğer ülkelerde torakal ve abdominal aorta tutulumu eşit



Arcus aorta anjiografisi



Abdominal-renal arteriogram

MRA Bulguları

- Stenoz, oklüzyon, dilatasyon ve anevrizmaları yüksek sensitivite ve spesifite ile belirler
- Vasküler duvar yapısı
- Mural inflamasyon ve ödemin belirlenmesi
- Aktivite takibi
- Pulmoner arter tutulumu

Takayasu Sınıflandırma Kriterleri (ACR-1990)

- Hastalık başlangıç yaşı < 40 Y
- Ekstremitelerde kladikasyon
- Brakial arter nabızlarında azalma
- İki kol arası sistolik KB farkı > 10 mmHg
- Abdominal aort veya subklavien arterler üzerinde üfürüm
- Arteriografik anormallikler

Takayasu için en az 3/6 kriter; sensivite %90.5, spesifite %97.8

Tedavi Yaklaşımı

- Aktif arteritin başlangıç tedavisinde CST
- Konstitusyonel bulgular ve ESR de ↓
- Arteriyel lezyonlarda, pulseless gerileme
- CST yetersiz cevap %50
- Klinik bulgular ve hastalık aktivitesi korele değil
- Klinik inaktif → bx örneklerinde %44 aktif

İmmünsupresif Tedavi

- Siklofosfamid
- Metotreksat
- Siklosporin A
- Mycophenolate mofetil

Diğer Tedavi Yaklaşımları

- Cerrahi (renovasküler HT, beyin iskemisi, KAH, AV yetmezlik ve anevrizma)
- Aktif hastalıkta cerrahi komplikasyonlar sütün *failure*, anevrizma oluşumu, greft oklüzyonu
- PTCA

Mortalite

Hastalık komplikasyonları ile ilgili;

- Konjestif kalp yetmezliği
- Myokard infarktüsü
- CVA
- Böbrek yetmezliği

Wegener Granülomatozu

- Üst ve alt solunum yollarında nekroz, granülom formasyonu ve vaskülit
- Glomerülonefrit ile karakterli
- Küçük ve orta çaplı damar vaskülit

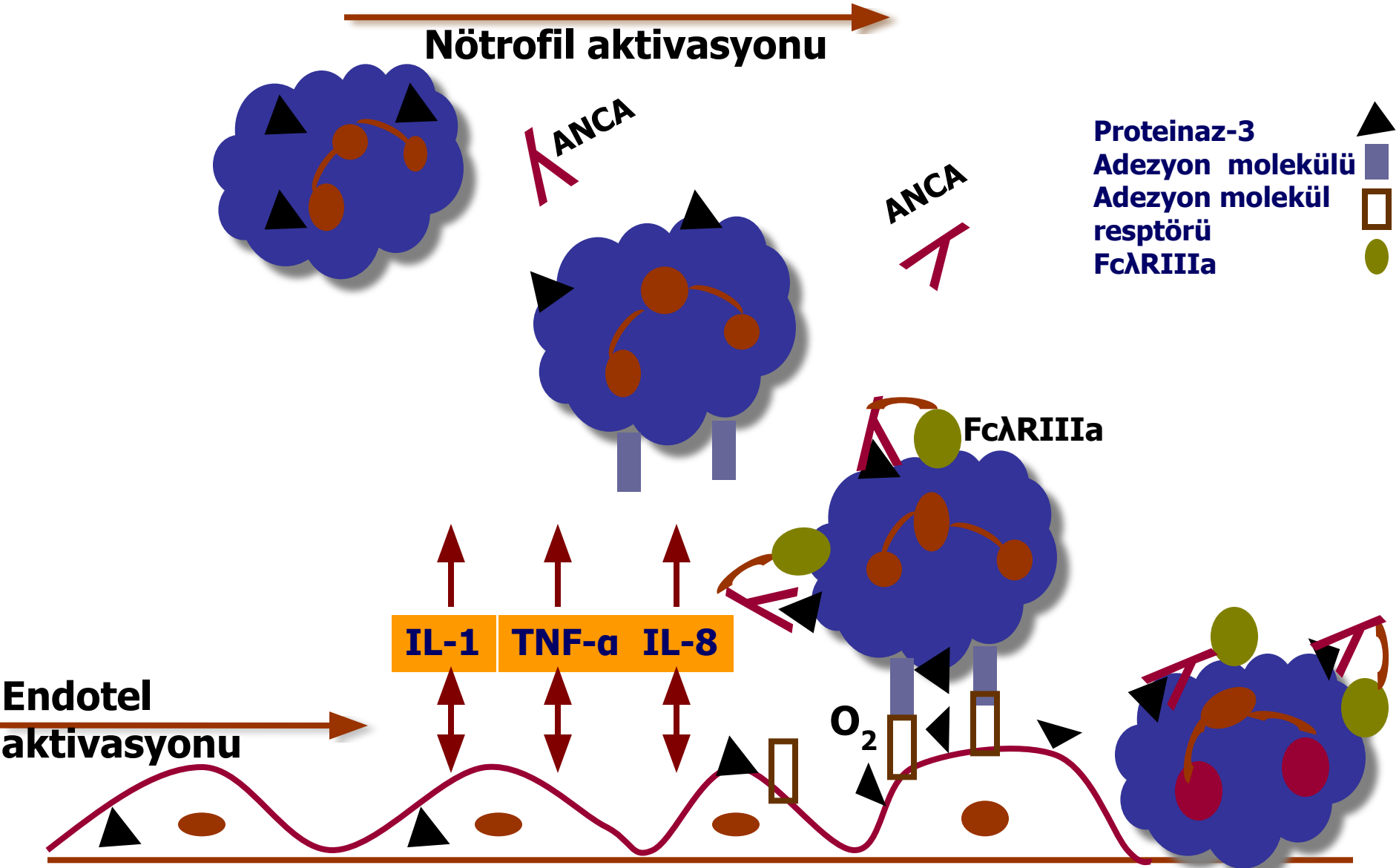
WG & Epidemiyoloji

- Her yaşta, 4-5 dekatlarda en sık
- Beyaz ırkda daha fazla
- $E/K=1.1$
- İnsidans 8.5 /1.000.000

Etiyopatogenez

- Dolaşan ve doku yerleşimli İK kanıtı zayıf
- T hücre aracılı gecikmiş tipte aşırı duyarlılık reaksiyonu
- Nötrofil aracılı vasküler hasar

Nötrofil-Aracılı Vasküler Hasar Patogenezinde ANCA ve Sitokinlerin Rolü:



WG & Klinik Bulgular

- Üst solunum yolları %92
- Alt solunum yolları %85
- Renal tutulum %75
- Göz tutulumu %52
- Ateş, halsizlik, terleme
%15-35
- Artralji, myalji %70
- Cilt lezyonları %13-50
- Perikardit %6
- MNP %15
- GIS %10

Üst Solunum Yolları Tutulumu-I

- En sık dirençli sinüzit ve rinitle başlar
- Serosanginöz burun akıntısı, epistaksis, nasal ağrı, mukozal ülserasyonlar
- Seröz otitis media (en sık), sensorinöral ve ileti tipi işitme kaybı

Üst Solunum Yolları Tutulumu-II

- Semer burun deformitesi
- Trakeobronşial stenosis (subglottik)
- Burun ve sinüs tutulumunda sekonder bakteriel infeksiyonlar (S. aureus)
- S. aureus kolonizasyonu relapslara neden olabilir



Semer burun deformitesi

EUVAS Çalışma Grubu

KBB Bulguları

- Burun tıkanıklığı
- Kanlı burun akıntısı
- Nasal kabuklanma
- Sinüs tutulumu
- Yeni gelişen sağırılık
- Ses kısıklığı/stridor

Hasta sayısı: 124 (%)

- 67 (54)
- 62 (50)
- 70 (56)
- 41 (33)
- 30 (24)
- 19 (15)

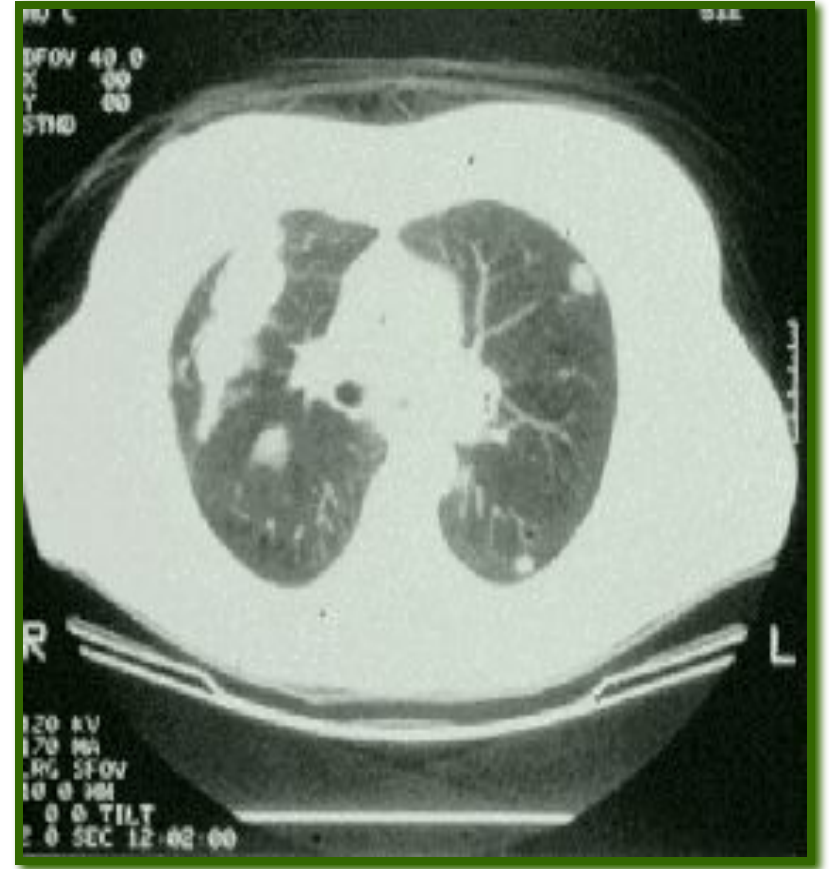
Akciğer Tutulumu

- Non-spesifik bulgular öksürük, dispne, hemoptizi, plöritik ağrı
- Asemptomatik pulmoner tutulum %34
- En sık radyolojik patoloji kaviteleşen nodül ve infiltratlar
- Plevral effüzyon %20 (subklinik aktivite)
- Obstrüktif hava yolu hastalığı SFT'de sık

Pulmoner Hastalık

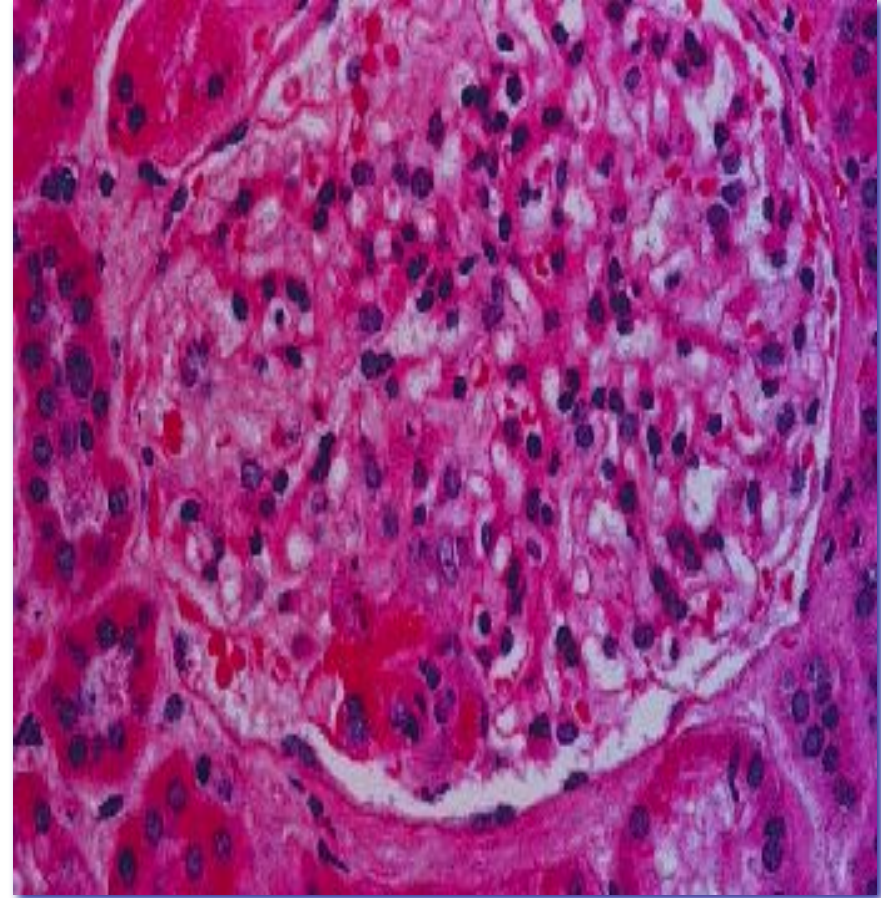
- Uni- ya da bilateral olabilir
- İnfiltrat, nodül (%65)
- Alveolar hemoraji
(En sık WG' da)

Pulmoner nodüller



Renal Tutulum-I

- Başlangıçta %18
- İlk 2 yılda ortaya çıkar
- En sık FSGN
(diffüz proliferatif,
intersitisyel nefrit)
- Hematüri, proteinüri,
piyüri, RBC silendirleri



Fokal segmental GN

Renal Tutulum-II

- Vaskülit ve granülom sık görülmez
- Minimal Ig ve kompleman depozisyonu
- Bazı hastalarda birkaç günde şiddetli seyir
- Ciddi renal yetmezlik varlığında bile HT nadir
- Kötü prognoz

Göz Tutulumu-I

Granüloamatöz sinüs hastalığının yayılımı;

- inflamatuvar fibröz doku pseudotümör
- proptozis (% 15-22)
- körlük (% 8)
- nasolakrimal kanal tıkanıklığı
- göz kası ve sinir lezyonları



Pseudotümör&proptozis

Göz Tutulumu-II

Fokal vaskülit;

- konjonktivit,
- episklerit, sklerit,
- korneoskleral ülserasyon,
- üveit,
- optik sinir ve retina lezyonları

WG Sınıflandırma Kriterleri (ACR-1990)

- Nazal veya oral inflamasyon
- Anormal akciğer grafisi
- Mikroskopik hematüri veya sedimentte RBC silendirleri
- Biyopside arter duvarında ya da perivasküler, ekstra-vasküler granülomatöz inflamasyon

WG tanısı için en az 2 kriter; sensitivite %88.2, spesifite %92

WG & Tanısal Yaklaşım

Klinik, laboratuvar ve patolojik verilerin yorumlanması ile KLİNİKO-PATOLOJİK olmalı

- Non-spesifik inflamasyon bulguları
- Organ tutulumuna yönelik bulgular
- cANCA
- Doku tanısı

Patolojik Tanı

WG' unun fatal seyri ve tanı sonrası
başlanacak immunsupresif tedavi
komplikasyonlarından dolayı tanının
patolojik konfirmasyonu zorunludur

Patoloji

- Solunum yollarında ekstrasvasküler parankimal yerleşimli nekrotizan granülomlar
- Genellikle akciğer ve daha az sıklıkla diğer organlarda nekrotizan granüloamatöz vaskülit
- Fokal segmental nekrotizan glomerülo nefrit
- Alveolar hemoraji, doku eozinofilisi (hafif)

Antinötrofil Sitoplazmik Antikorlar (ANCA'lar)

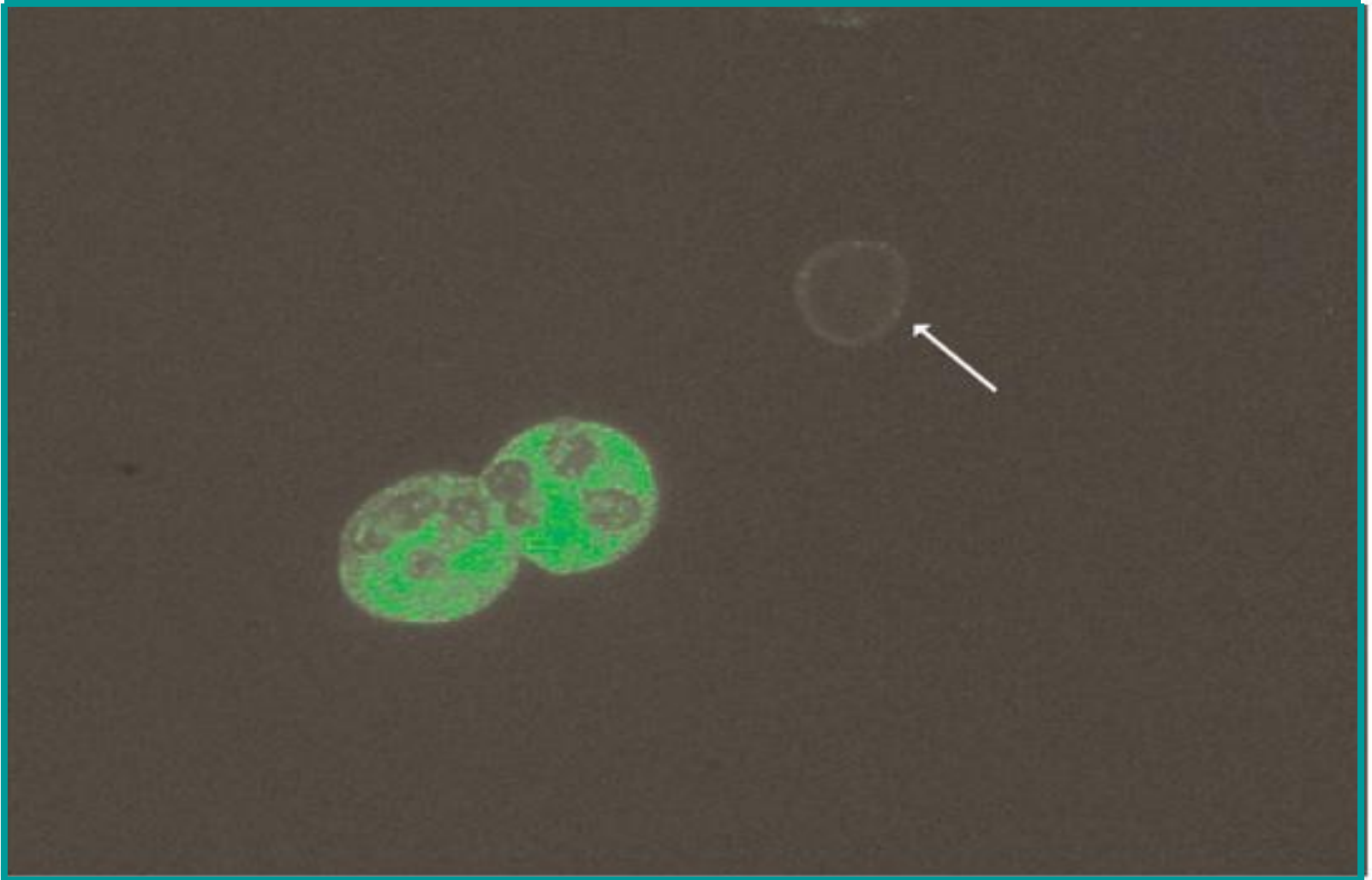
- IIF paternine göre; cANCA, pANCA, aANCA
- EIA; cANCA → PR3; pANCA → MPO
- ANCA ve PR3 bağlanması

PMNL degranülasyonu

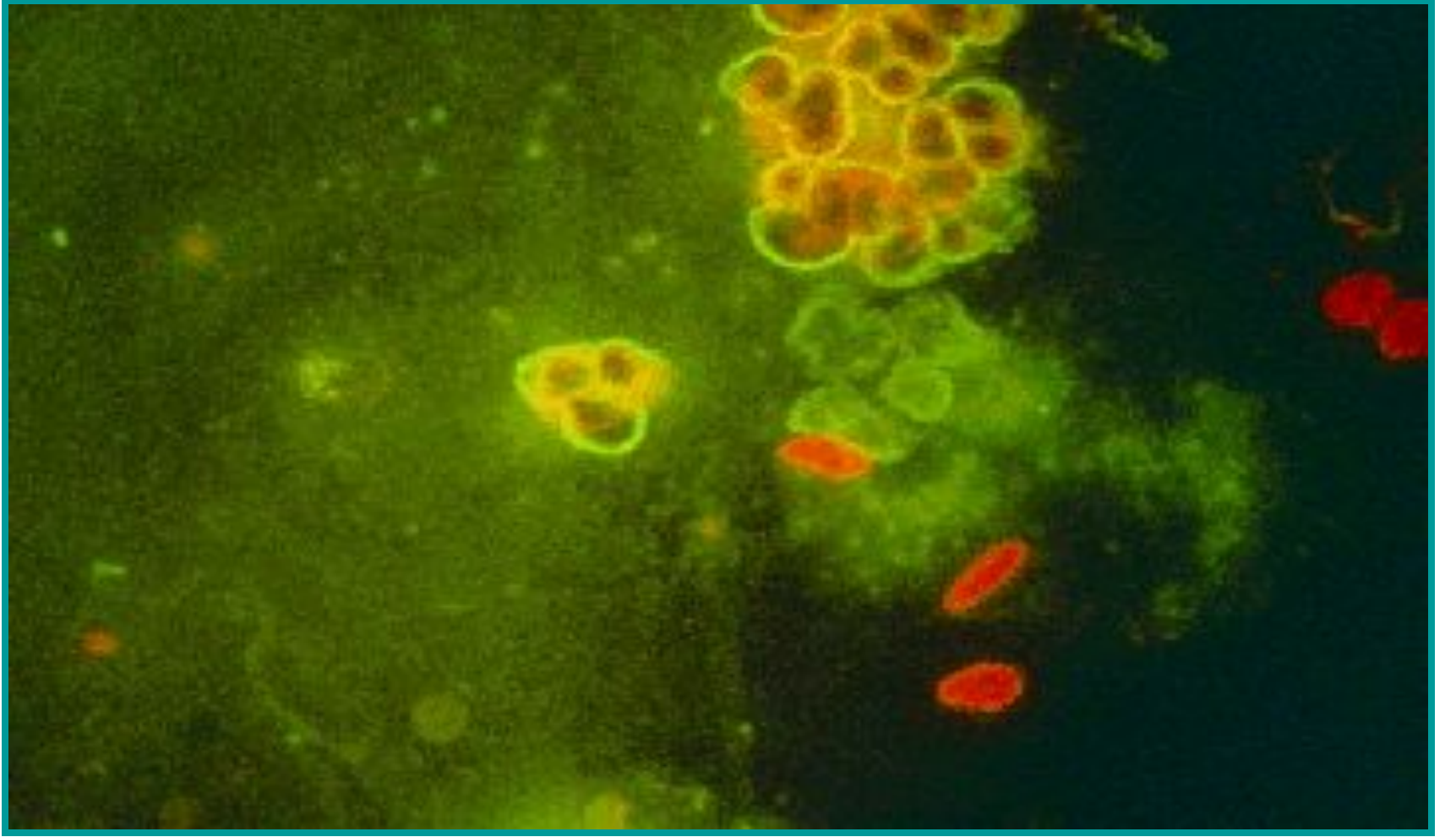
Oksijen radikali üretimi

} Doku yıkımı

- Atipik ANCA; RA, UC, sklerozan kolanjit, kronik aktif hepatit



IIF ile PMNL'de Ig G PR3 ANCA'nın tipik granüler sitoplazmik boyanma örneđi



IIF ile PMNL'de MPO ANCA'nın tipik perinükleer boyanma örneđi

ANCA & Klinik Kullanım-ı

	cANCA	pANCA
WG	% 70-80	% 10-15
MPA	% 30	% 60
CSS	% 30	% 30
Renal-limited RPGN	% 30	% 60

ANCA sensitivitesi yeni tanı WG için %73, MPA için %67

ANCA & Klinik Kullanım-II

- Aktif jeneralize WG'da ANCA (+) %84-99
- Aktif limitli hastalıkta %70-80
- Limitli veya remisyonda jeneralize WG %30-40
- Titre & aktivite arasındaki ilişki tartışmalı
- ANCA klinik bulgularla birlikte ise tanısız
- cANCA (–) ise WG tanısı ekarte edilemez

Limitli Wegener

- Hastaların %30'unda tanıda gecikme > 1 yıl
- Prediagnostik semptomlar 3-20 yıl
- Klinik renal hastalık ve GN yok
- Böbrekte fokal anjiitis ve granülom +/-
- İyi prognozlu
- Cst tx yanıtı iyi
- Ayrı bir antite? Sınırlı hastalık?

WG diğer vaskülitlerden daha
ciddi bir antite olup
daha yođun bir tedavi gerektirir

Guillevin & Lhote-Drugs/1997

TEDAVİ

Remisyon İndüksiyonu

- **CyP+CST (1983-Fauci)**

**Cyp 2 mg/kg/gün/po + pred 1 mg/kg/gün/po
+ Pred/IV**

Cyp+MESNA

İndüksiyon süresi remisyon dan sonra 1 yıl

TMP/SMX → PCP proflaksisi, limitli WG

- **İmmunomodulator (IVIG, siklosporin, ATG)**
- **Anti-TNF α (İnfliximab, Etanercept)**

İdame Tedavisi

- **Azatiyopirin, MTX**

CSS-ALLERJİK GRANÜLOMATOZİS

- 1951 Churg ve Straus; astım, eozinofili, ateş ve multisistem vaskülit tanımı
- 1985 Lanham; fazik progresyon paterni
 - I. Allerjik hastalık (nasal polip, allerjik rinit+astım)
 - II. Eozinofili (Eozinofilik pnömoni, gastroenterit)
 - III. Vaskülit

CSS Sınıflandırma Kriterleri (ACR-1990)

- Astım
- Eozinofili > %10 WBC
- Mononöritis ya da PNP
- Radyolojik non-fixe pulmoner infiltratlar
- Paranasal sinus anormallikler
- Ekstravasküler eozinofil içeren vasküler bx

CSS tanısı için en az 4/6 kriter; sensitivite %85, spesifite %99.2

Klinik Bulgular

- Astım en sık, vaskülit başlangıcı ile gerileme
- MNP → asimetrik PNP
- Ateş, döküntü, myalji, artralji, kilo kaybı
- Paranasal sinüslerde ağrı, hassasiyet, opasifikasyon
- FSGN
- Kardiyak; KKY, MI → fatal

Pulmoner Tutulum

- Geçici yamalı infiltrat
- Kaviteleşmeyen nodül
- Diffüz intersitisyel akciğer hastalığı
- Hiler adenopati
- Plevral effüzyon (eozinofilik)

Patolojik Tanı

- Granülomatöz ya da nongranülomatöz vaskülit (Küçük arter ve ven)
- Genellikle eozinofilik doku infiltrasyonu eşliğinde ekstravasküler nekrotizan granülomlar (Akc, GIS, dalak, kalp)

Tedavi & Prognoz

- $FFS \geq 2$ ve astım-vaskülit süreci kısa ise kötü prognoz
- CST + CYP
- Takipte; eozinofil, WBC, ESR ↓ güvenilir parametreler
- Sağkalım 1y; %90
5y; %62