
Wegener Granülomatozisi (Olgu Sunumu)

Ahmet AKKAYA*, Erhan TÜRGÜT*, Ünal ŞAHİN*, Aliye SARI**, Mustafa TÜZ***

* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,
** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı,
*** Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ISPARTA

ÖZET

Tüm organları tutabilen sistemik bir vaskülit olan Wegener granülomatozisinde (WG) sıklıkla akciğerlerin de tutulumu söz konusudur. Nekrotizan özelliği nedeniyle kaviter lezyonların gelişmesi başta maligniteler ve tüberküloz olmak üzere pek çok hastalıkla ayırıcı tanı gerektirmektedir. Tutulan sistemlere ait bulgular yanında akciğer lezyonlarının seyri de her olguda değişik olmakta ve klinisyen için tanı zorlaşmaktadır. İlk semptomu işitme kaybı olan otuzbeş yaşındaki kadının, üst ve alt solunum yolları yanı sıra renal ve nörolojik tutulumunun olması ve tedaviye olumlu yanıt alınması nedeniyle sunmayı uygun bulduk.

Anahtar Kelimeler: Wegener granülomatozisi, tanı, tedavi.

SUMMARY

Wegener Granulomatosis (Case Report)

Wegener Granulomatosis (WG), a systemic vasculitis, affecting all organs frequently involves lungs. Because of its necrotizing nature, it causes cavitary lung lesions. It must be differentiated from many diseases, particularly malignant tumors and pulmonary tuberculosis infection. As the signs of involved organs and course of pulmonary lesions are different for all cases, the diagnosis is difficult. A thirty five years old woman, who had auditory impairment as baseline symptom, involvement upper and lower respiratory tract, diagnosed WG. Besides the respiratory system, neurologic and renal involvements were also present. WG case with multiple organ involvement and respond to treatment was discussed in this case presentation.

Key Words: Wegener granulomatosis, diagnosis, treatment.

Friedrich Wegener 1939 yılında üst ve alt hava yollarında granülatöz inflamasyon, sistemik vaskülit ve fokal nekrotizan glomerülo nefrit saptadığı ve böbrek yetmezliği ve sepsis ile hızla ölüme giden yeni bir hastalığı rinojenik granülomatozis olarak tanımlamıştır. Godman ve Churg

1954'de tanıda üç temel kriter olarak üst ve alt solunum yollarının granülatöz inflamasyonu, arter ve venleri tutan jeneralize fokal nekrotizan vaskülit ve fokal nekrotizan glomerülo nefriti belirlemiş ve hastalık daha sonra Wegener granülatomatozisi adını almıştır (1-6).

Bizim olgumuzda sıklıkla karşılaşılan tüm tutulumlar saptanmış olup tanı, biyopsi bulguları ve saptanan pozitif cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic autoantibody (cANCA) düzeyiyle desteklenmiştir.

OLGU SUNUMU

Olgumuz 35 yaşında bir ev hanımıydı. Son bir aydır baş ağrısı, öksürük, geniz akıntısı ve burun tıkanıklığı olan hasta her iki göz çevresinde gelişen şişliklerle, önce komplike sinüzit tanısıyla kulak burun boğaz (KBB) kliniğine yatırılarak geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine alındı. Ancak tedaviye rağmen semptom ve bulgularda düzelme gözlenmedi. Hastanın 39 dereceye kadar ateş yükselmeleri oluştu. Öksürüğü artan hastada plöritik tarzda sağ yan ağrısı eklenmesi üzerine olası akciğer infeksiyonu düşünülerek akciğer grafisi çekildi. Bilateral kaviter lezyonlar saptandı. Daha sonra göğüs hastalıkları kliniğine devralınarak kaviter akciğer lezyonlarının ayırıcı tanısı için araştırılmaya başlandı.

Özgeçmişinde yaklaşık üç ay önce bilateral otit geçirdiği ve takiben kısa süre içinde bilateral sensorinöral işitme kaybı geliştiği öğrenilen hastanın fizik muayenede TA: 100/60 mmHg, nabız: 120/dk, Ateş: 38°C olup genel durumu ortaydı. Deri ve mukozalar anemik görünümdeydi. Konjunktivalar hiperemikti ve sağda daha belirgin olmak üzere bilateral proptozis mevcuttu (Resim 1). Her iki kulakta işitme azlığı olan hasta ancak işitme cihazıyla duyabiliyordu. Boyun muayenesinde tiroid bezi (++) diffüz palpabl olarak saptandı.

Solunum sistemi muayenesinde inspeksiyon palpasyon ve perküsyonda ek bulgu saptanma-



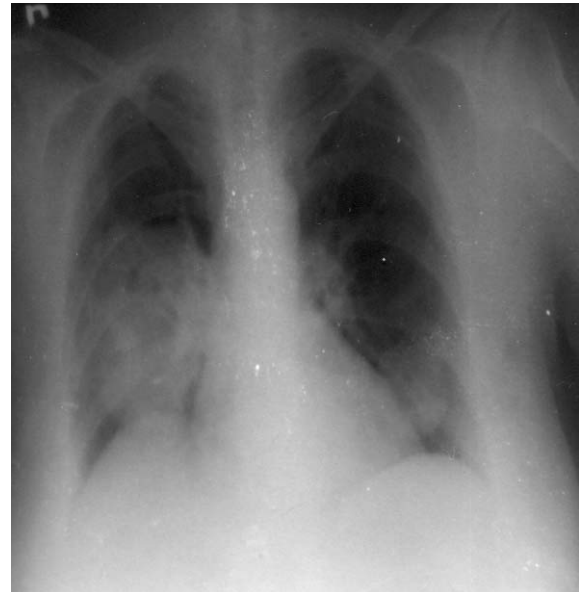
Resim 1. Olgunun yüz görünümü ve bilateral proptozis.

dı. Oskültasyonda ise her iki akciğer alanlarında yer yer ince-orta raller alınmaktaydı. Diğer sistem muayeneleri olağandı.

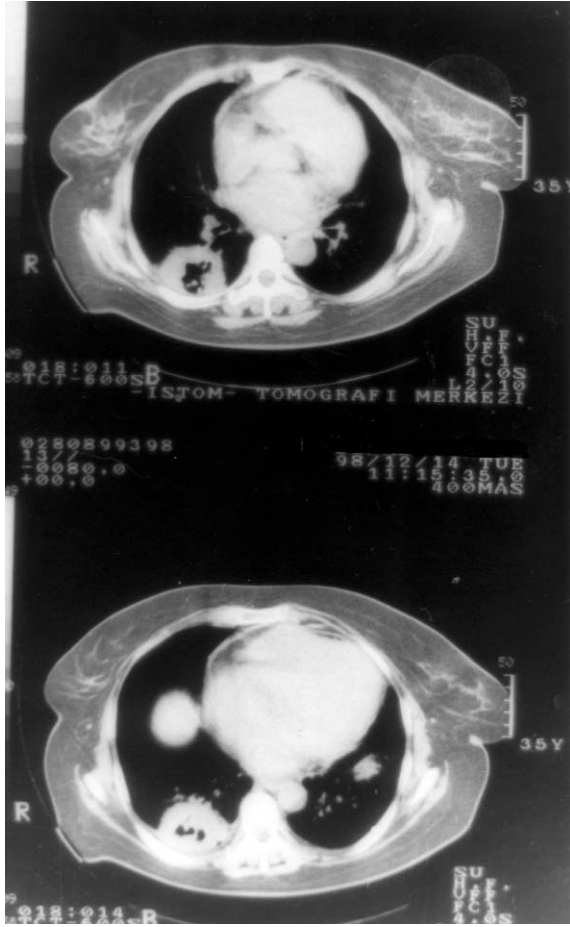
Rutin laboratuvar incelemelerinde Hb: 8.5 g/dL, lökosit: 14800/mm³ (parçalı %76, lenfosit %15), trombosit: 717000/mm³ ve sedimentasyon hızı: 66 mm/saat olup biyokimyasal incelemeleri normaldi. İdrar incelemesinde dansite: 1006 ve pH: 6 olup mikroskopide çok sayıda dismorfik yapıda eritrosit ve bir kaç adet lökosit saptandı.

Hastanın posteroanterior akciğer grafisinde sağ orta zonda 7-8 cm boyutlarında kalın cidarlı ortasında hava dansitesinde olasılıkla nekrotik alan bulunan kaviter bir lezyon mevcuttu. Takibeden günlerde tekrarlanan grafilerde sol alt zonda parakardiyak yerleşimli yaklaşık 3 cm çaplı ikinci bir lezyon geliştiği görüldü (Resim 2). Ancak bu lezyon homojen dansitede, sınırları düzenli olarak izleniyordu.

Yapılan toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) sağ akciğer orta-alt lobda lokalize santralden posterior ve laterale, hiler seviyeden sağ hemidiyafragma kadar uzanan 65 x 75 x 75 mm ve sol akciğer alt lobda santral yerleşimli 35 x 40 x 40 mm ebatlarında keskin sınırlı, düzensiz kontürlü, spiküler uzanımlar gösteren, çevresinde milimetrik nodüller olan santrali kaviteli iki adet kitle lezyon izleniyordu. Ayrıca subkarinal ve



Resim 2. Olgunun PA akciğer grafisi.



Resim 3. Olgunun toraks BT görüntüleri.

sağda bronkopulmoner multipl lenfadenopatiler ile sağ orta lobda 15 mm'lik bir nodüler lezyon ve sol akciğerde yaygın milimetrik nodüler gölgeler vardı (Resim 3).

Bu bulgularla öncelikle spesifik infeksiyon düşünülen hastanın 3 kere yapılan bakışta balgamda AARB negatif bulundu. Bunun üzerine bronkoskopi yapıldı. Tüm lob ve segment ağızlarının açık olduğu hastada bronş mukozasının yer yer hiperemik ve frajil olduğu görüldü. Her iki akciğerden en az iki farklı yerden alınan bronş lavajı örneklerinin direkt bakışlarında AARB negatif olup nonspesifik bakteri ve mantar kültürlerinde üreme olmadı.

Malignite olasılığı az da olsa balgam ve lavaj örneklerinin sitolojik incelemeleri yapıldı. Sonuçları class II olarak raporlandı. Eklem bulgusu olmamakla birlikte CRP ve RF düzeyleri yüksek saptanan hastada olası bir kollojenoza yönelik

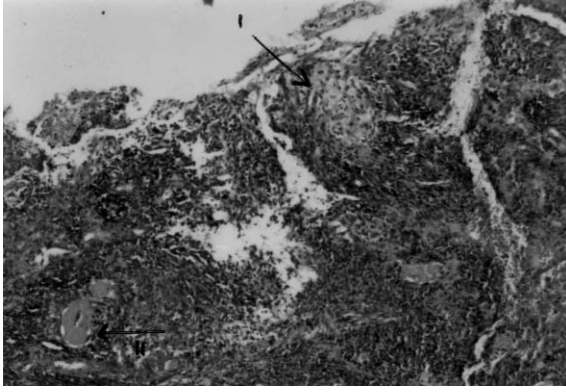


Resim 4. Olgunun paranasal sinüs BT görüntüleri.

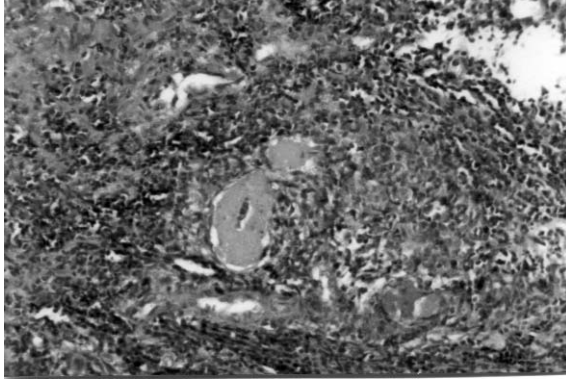
olarak yapılan ANA, Anti ds-DNA, LE hücresi testleri de negatifti. Ayrıca Echinococ İHA testi de negatifti.

Hastanın sinüzit nedeniyle yapılmış olan paranasal sinüs BT'de ise sağ frontal, tüm etmoid ve bilateral maksiller sinüsler oblitere ve septum sağa deviye idi. Septumda sağda daha belirgin mukozal kalınlaşma ve ileri derecede hipertrofi yanında lamina papricea yer yer destrüktif görünümdeydi. Ek olarak sağda daha belirgin olmak üzere her iki bulbus oculi çevresinde ödematöz doku artışı mevcuttu (Resim 4). Yapılan odyogramda ise yüksek frekanslarda daha belirgin olmak üzere sensorinöral işitme kaybıyla uyumlu bulgular saptandı.

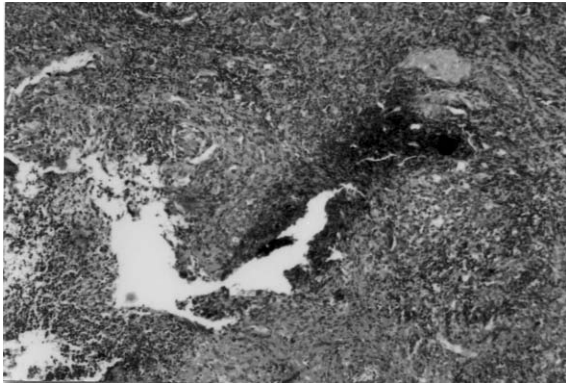
Tüm bu bulgular infeksiyöz bir hastalıktan çok inflamatuvar bir süreç ile uyumluydu. Hastanın üst ve alt solunum yollarındaki yer yer destrüksiyonla birlikte yoğun mukozal infiltrasyon ve akciğerdeki kaviter lezyonlarla hematürinin birlikteliği nekrotizan natürde bir vaskülit olan Wegener granülomatozisini düşündürmekteydi. Nite-



Resim 5. Olgunun biyopsi örneğinden hazırlanan doku kesitleri. A. lenfositlerden oluşmuş iltihabi hücre infiltrasyonu, granülamatöz iltihap odağı ve damar duvarında fibrinoid nekroz (HE, x100). I- Granülomatöz iltihap, II- Damar duvarında fibrinoid nekroz.



Resim 5. B. Damar duvarında fibrinoid nekroz (HE, x200).



Resim 5. C. Lenfositlerden zengin iltihabi infiltrat (HE, x100).

kim yapılan serum cANCA incelemesinde 23 U/mL düzeyinde pozitiflik saptandı. Bunun üzerine hastanın burun mukozasından biyopsiler alınarak doku örnekleri incelendi.

Biyopsiyle alınan örneklerden 24 saatlik fiksasyon sonrası, parafin bloklar hazırlanarak 5 mikron kalınlığında kesitler alındı. Hematoksilen-Eozin boyaması yapılarak ışık mikroskopunda değerlendirildi. Histopatolojik incelemede yer yer granülamatöz iltihap odakları, polimorf ve lenfosit toplulukları arasında fibrinoid nekroz gösteren arteriyoller saptandı. Ayrıca arada Langhans tipi dev hücreler görüldü (Resim 5).

Bilateral sensorinöral işitme kaybının yanı sıra başka bir nörolojik bulgu olmamasına rağmen, yapılan elektronöromiyografi (ENMG) ile aksonal dejenerasyonlu pür motor polinöropatiyle uyumlu bulgular saptandı.

Oldukça yaygın tutulumu olan hastaya tanı konduktan hemen sonra oral 1 mg/kg/gün prednizolon, trimetoprim 320 mg/gün+sulfametoksazol 1600 mg/gün (TMP/SMX) başlandı ve 1.5 mg/kg dozunda siklofosfamid IV infüzyonla uygulandı. Ancak gastrointestinal intolerans nedeniyle TMP/SMX 15 gün sonra kesildi. Tedaviye aynı dozlarda günlük oral prednizolon ve ayda bir IV siklofosfamid infüzyonu ile devam edildi. Bir ay sonraki kontrolünde CT ile kaviter lezyonların boyutunda belirgin küçülme ve cANCA düzeyinde ise belirgin bir azalma (11 U/mL) saptandı. Takiplerinde radyolojik ve klinik regresyon sağlanmakla birlikte, tanı konduktan yaklaşık üç ay sonra, alt ekstremitelerde daha yaygın olmak üzere nekrotik, ülserle deri lezyonları gelişti. Bunun üzerine hastaya topikal antibiyotik ve proepitelizan tedavi eklendi (Resim 6).

Hastada WG'de sıklıkla karşılaşılan tüm sistemlere ait bulguların olması nedeniyle invaziv sayılabilecek bir girişim olan böbrek ve açık akciğer biyopsileri yapılmadı.

Hastanın genel olarak remisyona girdiği kabul edilmekle birlikte WG'de sık relaps izlendiğinden siklofosfamid tedavisine aynı dozda bir ay arayla ve steroid tedavisine de 1 mg/kg/gün dozunda oral yolla devam edilmesine karar verildi. Hasta halen aynı tedaviye devam etmektedir.

TARTIŞMA

WG tüm sistemleri tutabilen nekrotizan bir vaskülitir (1-11). Etiyolojisi bilinmemekle birlikte değişik faktörler araştırılmaktadır. Örneğin silika



Resim 6. Olguda gelişen nekrotik deri lezyonları

maruziyetiyle WG gelişme riskinin yedi kat arttığı bildirilmiştir (1,11). Hastalığın renal tutulumu prognozu olumsuz etkileyen en önemli faktördür. Bu nedenle böbrek yapı ve fonksiyonlarının sağlam olduğu hastalar sınırlı form, buna karşın okkült hematüriden böbrek yetmezliğine dek geniş bir spektrumda renal tutulum olması ise yaygın form olarak değerlendirilmektedir (1-7). Genelde ileri yaşlarda sınırlı form daha sık ortaya çıkar, ancak ileri yaş kötü prognoz işareti olarak kabul edilmektedir (1-3,10).

Günümüzde üst solunum yollarının tutulumunu E, alt solunum yollarının tutulumunu L ve renal tutulumu ise K hafleriyle sembolize eden ELK sınıflaması kullanılmaktadır (12). E, EL, EK, L, LK, ELK tutulumlarından biri pozitif biyopsi ya da yüksek serum cANCA düzeyi ile birlikte olduğunda tanı konabilir. Ek olarak göz, orbita, deri, sinir sistemi ve eklemler gibi herhangi bir organda da tutulum saptanabilir (1).

Hastalığın tanısında ELK klasifikasyonu yanı sıra Amerikan Romatoloji Koleji'nin önerdiği kriterler de kullanılabilir (13):

- 1- İdrar sedimentinde eritrosit silendirleri yada her büyük büyütme alanında 5 den fazla eritrosit varlığı,
- 2- Nodül, kavite ya da sabit infiltrasyonlar gibi anormal akciğer radyolojisi,
- 3- Oral ülserler ya da nazal akıntı olması,
- 4- Biyopside granülatöz imflamasyonun gösterilmesi (1).

Olguların çoğunda önce üst ve alt solunum yollarının tutulumuna bağlı bulgular ortaya çıkmaktadır. Olguların %72'sinde üst hava yolları tutulumu saptanmaktadır. Subglottik stenoz cANCA pozitif olgularda en sık saptanan üst hava yolu bulgusu olmakla beraber hastayı doktora getiren en sık semptom süregelen bir burun akıntısı ve burunda tıkanıklıktır. Bunu takibeden dönemde gelişen nekrotik inflamasyon nedeniyle burun iskeletinde gelişen deformite "semer burun" adını alır. Kronik otitis media'da sık bir bulgu olup orta kulağın tutulumuyla ileti ve kohlear tutulumla da sensorial tipte işitme kayıpları ortaya çıkabilir. Bizim olgumuzda da sensorinöral işitme kaybıyla birlikte burun tıkanıklığı vardı. Ancak semer burun saptanmadı. Paranasal sinüs BT de ise sağ frontal, tüm etmoid ve bilateral maksiller sinüsler oblitere ve septum sağa deviye idi. Septumda sağda daha belirgin mukozal kalınlaşma ve ileri derecede hipertrofi yanında lamina papricea'da yer yer destrüktif görünüm saptandı.

Akciğer tutulumu olguların yaklaşık 3/4'ünde saptanmakta ve %11 olguda izole akciğer tutulumu bulunmaktadır. Akciğer tutulumu asemptomatik olabileceği gibi yaygın alveoler hemorajiye bağlı hemoptizi ve hatta ileri olgularda solunum yetmezliğine de yol açabilir (1-6,8,14-16). Akciğerde izlenen infiltrasyonlar olguların yarısında kaviteleşirken ek olarak özellikle BT ile daha kolayca saptanabilen interstisyel ya da nodüller infiltrasyonlar bulunabilir. Akciğerdeki nodüller çok hızlı ilerleyebilir (17). Endobronşiyal lezyonlara sekonder atelettaziler de ortaya çıkabilir. Olgumuzda bronkoskopide trakea ya da bronşlarda obstrüksiyona neden olacak düzeyde inflamatuvar ya da skatrisyel bir lezyonla karşılaşmadı. Olgumuzun toraks tomografisinde ise sağ akciğerde 65 x 75 x 75 mm ve sol akciğerde 35 x 40 x 40 mm boyutlarında, kenarları düzensiz, spiküler uzanımlar gösteren, çevresinde milimetrik nodüller olan santrali kaviteli iki adet kitle lezyon saptandı.

Renal tutulum %57 olguda proteinüri, idrarda eritrosit ve eritrosit silendirleri ve ciddi olgularda üre ve kreatinin değerlerinde yükseklikle ortaya çıkmaktadır (1-6,18). Kesin tutulum böbrek biyopsisi ile gösterilmekle birlikte genelde nonin-

vaziv idrar incelemeleri diğer bulgularla birleştirildiğinde tanı ve tedavi seçiminde yeterli olmaktadır. Olgumuzda da idrar görünümü hafif koyu renkte olup sedimentinde bol miktarda dismorfik eritrosit görüldüğü için renal tutulum olduğu düşünüldü. Tekrarlanan idrar incelemelerinde de okkült hematürinin ısrar ettiği görüldü.

Olguların üçte birinde ise çoğunluğu mononöritis multipleks formunda olmak üzere nörolojik tutulum vardır. Kranial sinir tutulumu da en sık 2., 6. ve 7. çiftler olmak üzere görülebilir. Olgumuzda ise farklı olarak ENMG ile aksonal dejenerasyonlu pür motor polinöropatiyle uyumlu bulgular saptandı. Cilt tutulumu %14 olguda en sık lökositoklastik vaskülit formunda ortaya çıkmaktadır. Ender olarak ekstra vasküler granülom ya da piyoderma gangrenozum görülebilir. Nörolojik ve kütanöz tutulumlar genellikle renal tutulumla birlikte (1). Gözlerin öne doğru belirginleşmesi ya da konjunktivit, sklerit, üveit gibi göz bulguları %29 olguda ortaya çıkmaktadır. Retroorbital inflamasyon nedeniyle gelişen yumuşak doku kitlesi göz küresinin öne doğru belirginleşmesine (proptozis) yol açmaktadır. Bu durumun Grave's ya da lenfomadan ayırıcı tanısı için kimi zaman orbital biyopsi gerekebilir. Kulak tutulumu da ender olmayarak ortaya çıkmaktadır. Olgumuzda olduğu gibi kulak tutulumuna bağlı işitme kaybının olduğu olgular bildirilmektedir (1-6,9). Daha ender olmakla birlikte bazı olgularda parmak uçları ve topuklar gibi periferik organlarda nekroz ve gangrenler gelişebilir. Submandibuler tükürük bezlerinde bile tutulum görülebilmektedir (19-22).

Doku örneklerinde dev hücrelerin temel olduğu granülomatöz bir inflamasyon ve histiyositlerin eşlik ettiği bazofilik nekroz görülür. Küçük arter ve venlerle kapillerlerin tutulduğu vaskülit tablosunda da dev hücrelerin yer aldığı granülomatöz inflamasyon ön plandadır. Patolojik bulgular hastalığın aktivitesine göre farklılık gösterebilir (1,23).

Olguların yaklaşık yarısında romatoid faktör pozitifdir. Bazı olgularda hafif bir eozinofili ya da anemi eşlik edebilir. Sedimentasyon hızı yaygın tutulumu olan olgularda çok yüksek olabilir.

cANCA, stoplazmadaki azurofilik granüllerde bulunan bir serin proteinaz olan proteinaz 3'e karşı gelişen otoantikör yapısında bir moleküldür. Yapılan araştırmalarda cANCA'nın Wegener granülomatozu için yüksek düzeyde spesifik (%90) olup klinik aktivasyonla da korelasyon gösterdiği bulunmuştur (1). Sensitivitesi ise sınırlı hastalıkta %67 ve yaygın hastalıkta ise %96 oranındadır (1). pANCA ise miyeloperoksidaza karşı gelişen otoantikör olup Wegener granülomatozu dışında Churg Strauss sendromu ve mikroskobik polianjitis'te de pozitif olabilmektedir.

Tedavide uzun süreli (tavsiye edilen süre genellikle 24 aydır) steroid ve immünsüpresan tedavi başarılı bulunmuştur. Tedavi yapılmayan olgularda ortalama yaşam süresi altı ay gibi çok sınırlı olmasına karşın efektif tedavi ile sürvi dört yılın sonunda %90'ları aşmaktadır. Ancak uygun tedaviye rağmen fatal seyreden olgular da bildirilmektedir (8).

Prednizolon 1 mg/kg ve siklofosfamid 2 mg/kg dozlarında uygulanır. Siklofosfamid aralıklı dozlar şeklinde parenteral verilebildiği gibi sürekli olarak oral yolla da uygulanabilir. Klinik yanıt 2-8 hafta içinde alınır. Stabilitate sağlandıktan sonra tedaviye en az bir yıl daha devam edilmesi önerilmektedir. Olgularda sıklıkla üst ya da alt solunum yollarında stafilokok kolonizasyonu olduğu ve bunun relapsları arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle tedaviye trimetoprim/sulfametoksazol oral olarak eklenmesi başarıyı arttırmaktadır. (1, 24-26).

Wegener granülomatozunda tutulan sistemlere ait bulguların ön planda olması nedeniyle çok değişik klinik tablolar ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle olası tanı açısından akılda tutulmalı ve özellikle maligniteler ve spesifik infeksiyondan ayırıcı tanısı yapılmalıdır (1-3,7,26). Bizim olgumuzda kaviter akciğer lezyonları ve hastanın genç yaşta olması nedeniyle öncelikle tüberküloz ya da olası bir fungal infeksiyon düşünüldü. Ancak hastanın tüm mikrobiyolojik incelemelerinin negatif olması yanı sıra kliniği de uyumlu değildi. Hastada ek olarak üst solunum yollarında BT ile destrüktif lezyonların gösterilmesi ve idrarda eritrositlerin varlığı multisistemik bir has-

talığı akla getirmekteydi. Bunun üzerine akciğer ve böbreklerin tutulduğu Good Pasture ya da SLE gibi hastalıkların yanı sıra üst solunum yollarını da tutabilen Wegener granülomatozu ön tanısıyla serolojik incelemeler yapıldı. Ancak yüksek CRP ve RF pozitifliği yanında ANA ve anti-DNA tetkikleri negatifti. Buna karşın klinik bulguların uyumu yanında Wegener granülomatozu için %90 oranında spesifik olan serum cANCA değerinin pozitif olmasıyla tanı konan hastaya doku örneği alınması için burun mukozası biyopsisi planlandı.

Hipertrofik olduğu görülen burun mukozasının değişik alanlarından alınan örneklerde nekrotizan inflamasyon yanında arteriyollerde yaygın vaskülit olduğu görüldü. Bu bulgularla tanı için gerekenden daha fazla kriter ortaya konmuş olduğundan hasta için invaziv olan böbrek ve akciğer biyopsileri yapılmadı. Buna karşın tutulumun akciğerlerde sınırlı olduğu olgularda bronkoscobik bulgular genelde yönlendirici olmadığından çoğu kez açık akciğer biyopsisi gerekmektedir (7).

Olgumuzda tedavi başladıktan sonra yapılan takiplerde BT ile kaviter lezyonların boyutunda belirgin küçülme saptanmıştır. Akciğer lezyonlarının takibinde BT ile, tedavi sonrası geride kalan fibrotik odaklar izlenebilir. Ancak bu odaklarda sonradan fibrotik kitleler ortaya çıkabildiği bilinmektedir (27). Olgumuzda takip sırasında gelişen nekrotik deri lezyonları yanı sıra malign piyodermiler şeklinde de olabilen deri tutulumlarında, sekonder infeksiyonlardan korunma yanında, lezyonları kontrol altına almak için yüksek dozda steroid tedavisi de gerekebilmektedir (28,29).

Wegener granülomatozu farklı organ ve sistem tutulumlarıyla pek çok hastalıkla ayırıcı tanısı gereken bir antitedir. Bu nedenle, özellikle nekrotizan ve destrüktif bulgularla karşılaşılan olgularda, her hekimin akılda tutması gereken bir hastalık olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. DeRemee RA. Pulmonary vasculitis. In: Fishman AP (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill Companies, 1998: 1357-74.
2. Rubin LJ. Pulmonary vasculitis and primary pulmonary hypertension. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine* Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 1683-709.
3. Fauci AS. The vasculitis syndroms. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ (eds). *Harrisons Principles of Internal Medicine*. New York: Mc Graw-Hill, 1991: 456-63.
4. Gibb AR, Anderson G. Pulmonary vasculitis and eosinophilic pneumonia. In: Brewis RAL, Gibson GJ, Geddes DM (eds). *Respiratory Medicine*. London: Bailliere Tindal 1990: 1165-82.
5. Kısacık G, Çöplü L. Pulmoner vaskülitler ve Behçet hastalığı. In: Barış YI (ed). *Solunum Hastalıkları Temel Yaklaşım*. Ankara: Türkiye Akciğer Hastalıkları Vakfı Yayınları, 1995: 385-94.
6. Beder S. Diffüz alveolar hemoraji. In: Numanoglu N (ed). *Klinik Solunum Sistemi ve Hastalıkları*. Ankara: Antip A.Ş. 1997: 540-55.
7. Ertürk A, Ulukavak T, Demirağ F ve ark. Wegener granülomatozisi (Akciğer tüberkülozunu ve kanserini taklit eden bir olgu nedeniyle). *Tüberküloz ve Toraks* 1998; 46: 269-73.
8. Canbakan B, Demirkaya M, Yüksel C ve ark. Wegener Granülomatozisi (Vaka Takdimi). *Solunum Hastalıkları* 1997; 8: 115-22.
9. Almadori G, Trivelli M, Scarano E, et al. Misleading clinical features in Wegener's granulomatosis. A case report. *Journal of Laryngology & Otology*, 1997; 111: 746-8.
10. Vassallo M, Shepherd RJ, Iqbal P, et al. Age-related variations in presentation and outcome in Wegener's granulomatosis. *Journal of the Royal College of Physicians of London* 1997; 31: 396-400.
11. Nuyts GD, Van Vlem E, De Vos A, et al. Wegener granulomatosis is associated to exposure to silicon compounds: a case-control study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1995; 10: 1162-5.
12. DeRemee RA. The nosology of Wegener's granulomatosis utilizing the ELK format augmented by c-ANCA. *Adv Exp Med Biol* 1993; 336: 209-15.
13. Leavitt RY, Fauci AS, Block DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 30: 1101-7.
14. Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet* 1997; 49: 553-8.
15. Nolan P, Singh B. Specificity of cANCA for Wegener's granulomatosis. *Australian & New Zealand Journal of Medicine* 1996; 26: 720-1.
16. Travis WD, Fleming MV. Vasculitis of the lung. *Pathology*, 1996; 4: 23-41.
17. Sacco O, Fregonese B, Gambini C, et al. Rapidly progressing pulmonary nodules in a 14 yrs old boy. *Clin Immunol* 1998; 22: 99-104.

18. Schwarting A, Schlaak JF, Wandel E, et al. Human renal tubular epithelial cells as target cells for antibodies to proteinase 3 (cANCA). *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1997; 12: 916-23.
19. Stone JH, Millward CL, Criswell LA. Two genitourinary manifestations of Wegener's granulomatosis. *Journal of Rheumatology* 1997; 24: 1846-8.
20. Singh S, Kaura D, Kumari S, et al. Wegener's presenting as submandibular swelling. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 1997; 14: 81-2.
21. Karjalainen A, Hakala M. Still another case of Wegener's granulomatosis with a digital gangrene. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1996; 25: 339.
22. Handa R, Wali JP. Wegener's granulomatosis with gangrene of toes. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1996; 25: 103-4.
23. Mark EJ, Flieder DB, Matsubara O. Treated Wegener's granulomatosis: distinctive pathological findings in the lungs of 20 patients and what they tell us about the natural history of the disease. *Human Pathology* 1997; 28: 450-8.
24. van Putten JW, van Haren EH, Lammers JW. Association between Wegener's granulomatosis and *Staphylococcus aureus* infection? *European Respiratory Journal*, 1996; 9: 1955-7.
25. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CG. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 16-20.
26. Bajema IM, Hagen EC, van der Woude FJ, Bruijn JA. Wegener's granulomatosis: a meta-analysis of 349 literary case reports. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine* 1997; 129: 17-22.
27. Attali P, Begum R, Ban Romdhane H, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis: changes at follow-up CT. *Eur Respir J*, 1998; 11: 510-3.
28. Gibson LE, Daoud MS, Muller SA, Perry HO. Malignant pyoderma revisited. *Mayo Clinic Proceedings* 1997; 72: 734-6.
29. Allen NB, Bressler PB. Diagnosis and treatment of the systemic and cutaneous necrotizing vasculitis syndromes. *Medical Clinics of North America* 1997; 81: 243-59.

Yazışma Adresi:

Dr. Erhan TÜRGÜT

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

ISPARTA