

BÖLÜM 3

PULMORENAL SENDROMLAR ANCA İLE İLİŞKİLİ VASKÜLİTLER

Zeki KEMEÇ¹

GİRİŞ VE EPİDEMİYOLOJİ

Granüloamatöz polianjit (GPA) prevalansı ve insidansı sırasıyla 2.3-146/milyon kişi yılı ve 0.4-11,9/milyon kişi yılıdır. Mikroskopik polianjit (MPA) prevalansı ve insidansı da sırasıyla 0.5-24/ milyon kişi yılı ve 9-94/ milyon kişi yılı olarak bildirilmiştir (1). GPA ve MPA insidansı, coğrafyaya bağlı olarak farklılık göstermektedir. GPA, genellikle Avrupa kökenli popülasyonun yaşadığı bölgeleri etkiler ve Doğu Asya'da nadiren görülür. Bunun aksine, MPA Çin ve Japonya gibi Asya ülkelerinde gözlenir (2,3). GPA ve MPA genellikle yetişkinlerde meydana gelse de her yaşta insanı etkilediği bildirilmiştir (1,4). Erkekler ve kadınlar eşit oranda etkilenmektedir. GPA ve MPA çocuklarda nadir görülür (5).

TANIMLAR

Vaskülit: Damar duvarlarında bulunan mural yapılara reaktif hasar veren inflamatuvar lökositlerin varlığı olarak tanımlanır. Hem damarda kanamaya yol açan bütünlük kaybı hem de lümeninde meydana gelen hasar, doku iskemisi ile sonuçlanabilir. Genel olarak, etkilenen damarların boyutu, tipi ve konumu, belirli vaskülit tipine bağlı olarak farklılık gösterir. Vaskülit, primer ya da sekonder nedenli olabilir. Bu hastalıkların altında yatan patojenik mekanizmalar bilinmemektedir (1).

Eozinofilik granüloamatöz polianjit (EGPA): Churg-Strauss sendromu yerine adlandırılmıştır.

Granüloamatöz polianjit (GPA): Wegener granüloamatöz yerine adlandırılmıştır (6).

Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit (AAV): GPA, MPA, sınırlı renal vaskülit ve EGPA türlerini içeren bir hastalık grubudur (7,8). Ağır-lıklı olarak küçük boyutlu arterleri etkiler ve böbrek histolojisinde ortak bulgular taşımaktadır (fokal nekroz, kresentik ve pauci-immün glomerülonefrit) (5). MPA

¹ Dr. Öğr. Gör., Batman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, Batman, Türkiye, zekikemec@gmail.com

ve GPA birbirine benzerliği nedeniyle beraber gözden geçirdik. Bu iki hastalık konusu bitiminde kısaca EGPA'dan söz edilecektir.

Sınırlı ve şiddetli olmayan: AAV hastaların yaklaşık %25'i, migratuar poliartrit, nazal kabuklanma veya organı tehdit eden bulgular içermeyen klinik özellikler gösterir (9).

PATOGENEZ

ANCA ilişkili vaskülit; GPA, MPA ve EGPA türlerini kapsar. Bu vaskülit türleri; inflamatuar bir olay ile spesifik bir immün yanıtının karşılıklı etkileşimi ile doku yaralanmasının meydana geldiği karmaşık, immün aracılı bozukluklardır. Bu yanıtın bir kısmı, nötrofil granül proteinlerinin daha önceden korunan epitoplara yöneltilir ve sonuç olarak, ANCA olarak bilinen yüksek titreli otoantikolar ortaya çıkar. ANCA üretimi, ANCA ilişkili vaskülitlerin ayırt edici özelliklerinden biridir. ANCA, temel olarak monosit ve nötrofil granüllerinde bulunan antijenlere yöneltilir; bu otoantikolar, başlıca nötrofiller ve endotel hücreleri arasındaki etkileşimler yoluyla doku hasarı oluşturur (10).

KLİNİK BULGULAR

Hem GPA hem de MPA, tipik olarak halsizlik, ateş, iştahsızlık, miyalji, kilo kaybı ve artralji gibi non-spesifik belirtiler gösterir (1,4,11). Prodromal semptomlar, spesifik organ tutulumu kanıtı olmadan birkaç hafta ila birkaç aya kadar devam edebilir (11,12). Bunun sonucunda, GPA ve MPA hastaları başlangıçta enfeksiyon, malignite veya inflamatuar eklem hastalığı gibi yanlış tanıları alabilir. Lezyonlar kulak, burun ve boğazı (KBB) içerdiğinde, semptomlar arasında rinosinit, öksürük, dispne ve hemoptizi yer alır. Diğer tipik bulgular arasında böbrek fonksiyon bozukluğu ile birlikte ya da böbrek fonksiyon bozukluğu olmadan idrar yolu anormallikleri (hematüri, proteinüri ve aktif idrar sedimenti), deride purpurik lezyonlar veya nörolojik disfonksiyon kanıtı (ayak veya el bileği) yer alır.

Sınırlı ve şiddetli olmayan: Organı tehdit eden şiddetli tutulum gösteren hastalara kıyasla, bu hastalar aşağıdaki özelliklere sahiptir:

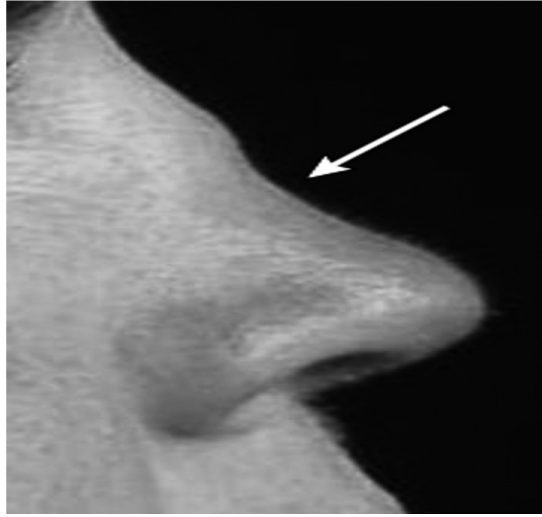
- Hastalık başlangıç tarihinde daha gençtirler ve daha yüksek olasılıkla kadınlardır.
- Kronik, rekürren hastalıkları ve destrükte edici üst solunum yolu hastalıkları (semer burun deformitesi) olması olasıdır.

“Sınırlı” ve “şiddetli olmayan” terimleri, organı tehdit eden bulgular göstermeyen hastaları tanımlamak için kullanılmıştır. Ancak başlangıçta şiddetli olmayan GPA tanısı konan hastaların yaklaşık %80'i, glomerülo nefrit veya hastalığın başka

bir şiddetli bulgusunu geliştirmektedir. Böbrek tutulumu olmaması benign hastalık anlamına gelmez; kalp, akciğer, merkezi sinir sistemi ve gastrointestinal gibi diğer organların tutulumu da ciddi ve ölümcül olabilir. Bu nedenle, “sınırlı” ve “şiddetli olmayan” terimlerinin kullanımı, yararlı olmaktan çok yanlış yönlendirici olabilir (5).

Spesifik organ tutulumu

Kulak, burun ve boğaz (KBB) tutulumu: Bu bulgular GPA’lı hastalarda çok daha yaygındır (4,13). KBB bulguları arasında nazal kabuklanma, sinüzit, otitis media, kulak ağrısı, otore, persistan rinore, pürülan/kanlı nazal akıntı, oral ve/veya nazal ülserler ve polikondrit yer alır. Hastalar sıklıkla sensöri-nöral işitme ve/veya iletim kaybı yaşar; bunların ikisi de kalıcı işitme bozukluğuna yol açabilir. MPA’lı hastalara oranla GPA’lı hastalarda semer burun deformitesi (şekil 1), üst solunum yolu ve retro-orbital kitleleri, kranial sinir sıkışması ve kemik-kıkırdak destrüksiyon kanıtı daha sık bulunmaktadır (13).



Şekil: Semer burun deformitesi

Trakeal ve akciğer tutulum: GPA veya MPA’lı hastalar; ses kısıklığı, öksürük, dispne, stridor, wheezing, hemoptizi veya plöritik ağrıya yol açan pulmoner parankim veya solunum yolları tutulumu gösterebilir (13-15). Bu semptomların yanında subglottik veya trakeal darlık, plevral efüzyon ve/veya pulmoner konsolidasyon belirtileri görülebilir (5). Hastalar, pulmoner fibrozis ve pulmoner arteriyel hipertansiyon ile komplike hale gelen interstisyel akciğer hastalığı geliştirebilir (14).

Böbrek tutulumu: Böbrek tutulumu, GPA ve MPA'da yaygın olarak görülür (13,16). Böbrek tutulumunun tipik prezentasyonu, progresif glomerülonefrit şeklindedir. AAV'de glomerülonefrit bulguları, aşağıda izlendiği gibi diğer nedenli glomerülonefritlerine benzerdir (5):

- Normal böbrek fonksiyonu ile ilişkili olarak remisyon ve relaps gösterebilen asemptomatik hematüri. İnce bazal membran hastalığı veya immünoğlobülin A (IgA) nefropatisinin bu hastalarda düşünülmesi, ANCA pozitif glomerülonefrit tanısı geciktirilebilir. Ancak son dönem böbrek hastalığına (SDBH) ilerleme riski, ANCA pozitif hastalıkta önemli oranda daha yüksektir.
- Günler ya da haftalar içinde, hücresel silendirlerle ve hematüri ile beraber meydana gelen serum kreatinin artışı. Hipertansiyon, ödem ve hematüri ile birlikte progresif bir şekilde artan serum kreatinin düzeyi, acil tıbbi önlem gerektirir.
- Değişen derecelerde subnefrotik proteinüri (16,17).

Kutanöz tutulum: GPA veya MPA'lı hastaların yaklaşık %30-50'sinde kutanöz vaskülit bulguları görülür (18). En yaygın cilt lezyonu, fokal nekroz ve ülserasyon ile birlikte görülebilecek ve alt ekstremiteleri etkileyen purpuradır (19).

Oftalmik ve orbital tutulum: AAV'li hastalar; konjunktivit, korneal ülserasyon, optik nöropati, episklerit/sklerit, üveit ve retinal vaskülit geliştirebilir (12,20).

Nörolojik tutulum: AAV'li hastalar; multipl mononöropati (mononörit multipleks), kranial sinir anormallikleri, duyu nöropatisi, merkezi sinir sistemi kitle lezyonları, sensöri-nöral işitme kaybı ve eksternal oftalmopleji gibi sinir sistemini etkileyen klinik bulgular geliştirebilir (21,22).

Diğer bulgular: Tutulumu daha az görülen diğer organlar arasında kalp (miyokardit, perikardit ve iletim sistemi bozuklukları), gastrointestinal sistem, alt genitoüriner sistem (üreter ve prostat gibi), tükürük bezleri, tiroid, karaciğer veya meme yer alır (16,23,24).

TANI

Granüloamatöz polianjit veya mikroskobik polianjitten ne zaman şüphelenilir: GPA veya MPA tanısı; glomerülonefrit, üst ve alt solunum yolu tutulumu veya multipl mononöropati klinik bulgusu ile birlikte yapısal semptomlar gösteren tüm hastalarda şüphelenilmelidir. Bu şüphe, laboratuvarında ANCA tespit edilirse büyük oranda artırılmalıdır. Bazı hastalar, böbrekler veya üst solunum yolu gibi tek bir organ ile sınırlı bulgular gösterebilir ve daha sonra, diğer organ tutulumlarını içerecek şekilde ilerleme gösterebilir. Bazı hasta alt grubunda, hastalık bir organ ile sınırlı olur (sınırlı renal vaskülit) (5).

Laboratuvar testleri

ANCA testi: ANCA için yapılan testler, vaskülitik semptomları olan tüm yetişkin hastalarda gerçekleştirilmelidir. Klinik uygulamada ANCA, proteinaz 3 (PR3) ve miyeloperoksidaz (MPO) için antijene özgü enzim bağlantılı immünosorbent testleri [enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA)] veya indirekt immünofloresan [indirect immunofluorescence (IIF)] testi kullanılarak tespit edilebilir. Bu iki teknik, kombine bir test sistemi olarak olumlu bir etki göstermektedir. IIF testi daha sensitif ancak yanlış yorumlamaya daha açıktır. PR3-ANCA ve MPO-ANCA için ELISA daha spesifiktir ve ANCA testinin temel bir bileşeni olarak kabul edilir (25). Ancak GPA veya MPA'lı hastaların %20-30'unda alternatif ANCA, hastaların en az %10'unda ANCA negatif bulunmaktadır. Sınırlı renal vaskülitisi bulunan hastaların çoğu ANCA pozitifdir, %75-80'inde MPO-ANCA mevcuttur. (26,27).

Negatif ANCA testi GPA veya MPA tanısını dışlamaz. ANCA ilişkili vaskülitin klinik ve histolojik özelliklerine rağmen negatif ANCA bulunan bazı hastalarda, aktif hastalık durumunda yükselmiş olabilecek, enzimatik olarak bozunmuş seruloplazminin dolaşımdaki fragmanları ile maskelendiği için rutin laboratuvar testleri ile tespit edilemeyen MPO-ANCA mevcut olabilir (28). Ayrıca, ANCA durumu zaman içinde değişebilir; yapısal semptomlar ve pulmoner infiltratlar ile başvuruda ANCA negatif olan bir hasta, generalize bir hastalık geliştirmesi takiben (ör. glomerülonefrit oluşması) PR3-ANCA pozitif olabilir.

Ek laboratuvar testleri

Serum kreatinin düzeyi ve idrar sedimenti ile idrar tahlili: İdrar tahlili ile sedimenti ve serum kreatinin düzeyi, böbrek tutulumunun varlığını ve varsa hasar derecesini belirlemeye yardımcı olabilir. Anormal böbrek fonksiyonu, mikroskopik hematüri, proteinüri veya aktif idrar sedimenti [dismorfik eritrositler (akan-tositler)] ve/veya eritrosit silendirleri) kanıtı bulunan hastaların böbrek biyopsisi ile daha detaylı incelenmesi gerekebilir (5).

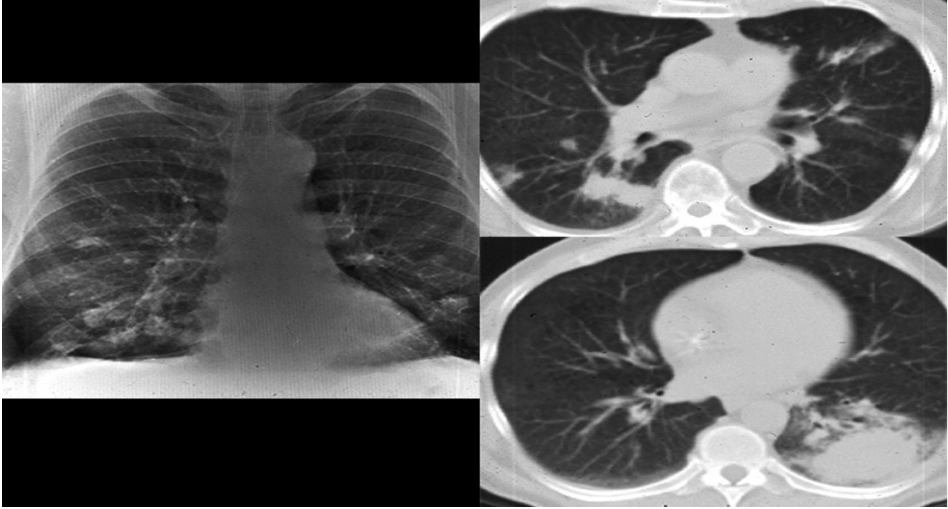
Tam kan sayımı: Yaygın anormallikler arasında lökositoz, trombositoz (>400.000/mikrolitre) ve normokromik, normositik anemi yer alır (16).

Diğer: Alternatif tanı olasılıklarını dışlamaya yardımcı olması için gerçekleştirilebilecek diğer laboratuvar testleri şunları içerir (5):

- Antinükleer antikor (ANA)
- Anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) antikor
- Kriyoglobulinler
- Serum kompleman düzeyleri (C₃, C₄)
- Hepatit B ve C virüsleri ve HIV testi
- Karaciğer fonksiyon testleri
- Tüberküloz taraması

- Kan kültürleri

Görüntüleme çalışmaları: Pulmoner semptomları olan ve GPA ya da MPA hastalığından şüphelenilen kişilerde, akciğer röntgeni ve bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmelidir. BT görüntülemesi, genellikle basit röntgenlerde görülmeyen lezyonları gösterir ve daha önceden tespit edilmemiş olan nodülleri (özellikle diyaframın arkasında), nodüllerdeki şüpheli kaviteleri, alveolar opasite, büyük solunum yolları inflamasyonunu veya stenotik lezyonları ve plevral bazlı lezyonları gösterir (**Şeki-2**) (29). Ek görüntüleme yöntemlerinin selektif bir şekilde kullanılması, bunun için görme veya üst solunum yolu semptomları veya belirtileri gösteren kişilerde kranial BT görüntülemesi (mastoidler, orbitler ve sinüsler) veya subglottik darlık semptomları veya belirtileri gösteren hastalarda boyun (subglottik bölge) BT taraması yapılabilir.



Şekil-2: Göğüs röntgeni ve BT taramaları, taban kısımlarda en yoğun olmak üzere bilateral nodüller ve kitleler göstermektedir.

Doku biyopsisi

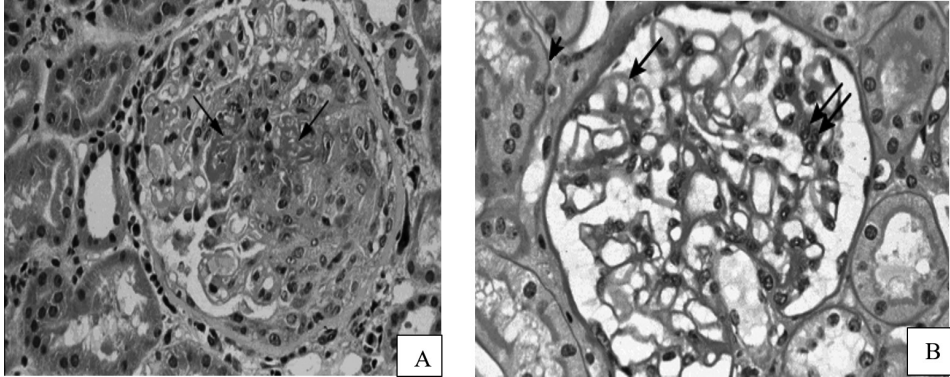
Endikasyonlar: Mümkün olduğunda, GPA veya MPA tanısı (ya da sınırlı renal vaskülit tanısı), aktif hastalıktan şüphelenilen bölgeden biyopsi alınarak doğrulanmalıdır. ANCA testi pozitif sonuç veren hastalarda, tedavinin doku biyopsisi olmadan yürütülebileceği konusu tartışmalıdır. Bazı klinisyenler, klinik prezentasyonun pauci-immün vaskülit ile yüksek oranda tutarlı olduğu ve ANCA test sonuçlarının açık olduğu seçili vakalarda doku biyopsisi olmadan tedavi yürütmektedir (hem sitoplazmik ANCA [C-ANCA] hem de PR3-ANCA pozitif). Ancak klinik tablo vaskülit desteklemezse, hastaları toksik ilaçlarla uzun süreli

bir tedaviye başlatmadan önce, histopatolojik kanıt gösterilmesi gerektiği savunulmaktadır. Biyopsi hemen alınmazsa, tedavi ertelenmemelidir, ancak tedaviye başladıktan sonra mümkün olan en kısa sürede alınmalıdır.

Biyopsi bölgesinin seçimi: Genellikle deri veya böbrek tercih edilir. Daha az yaygın olsa da akciğer biyopsisi de gerçekleştirilebilir (5).

Histopatoloji

Böbrek: MPA ve GPA hastalıklarında böbrek histoloji özelliklerinin şiddeti, çoğunlukla klinik prezentasyonun şiddeti ile uyumluluk gösterir; normal ya da normale yakın böbrek fonksiyonu bulunan ve asemptomatik hematürik kişilerde hafif fokal ve segmental glomerülonefrit ile akut böbrek hasarı bulunan bireylerde diffüz kresentik ve nekrotizan glomerülonefrit arasında değişiklik gösterir (**Şekil 3 A-B**) (30,31).



Şekil 3: A; Parlak kırmızı fibrin birikimi (oklar) ile yeni segmental nekrotizan lezyonları gösteren ışık mikroskopik görüntü. Nekrotizan glomerülonefrit; vaskülit ve lupus nefrit gibi çeşitli inflamatuvar bozukluklarda görülebilir. Lupus nefrit, genellikle vaskülitte olmayan belirgin immün kompleks birikimine sahiptir. B; Normal glomerülusun ışık mikroskopik görüntüsü. Kapiller tuft başına yalnızca bir veya iki hücre mevcuttur; kapiller lümenler açıktır; glomerüler kapiller duvarının (uzun ok) kalınlığı, tübüler bazal membranların (kısa ok) kalınlığına benzerdir ve mesangial hücreler ve mesangial matris, tuftun merkezi veya stalk bölgelerinde (oklar) bulunur.

Hastaların çoğunda glomerülonefrit; glomerülün elektron mikroskopisi ve immünfloresan analizinde çok az immün birikimi ya da immün birikimi bulunmaması ile (pauci-immün glomerülonefrit) karakterizedir (8). Pauci-immün kresentik glomerülonefrit bulunan hastalarda neredeyse tümünün ANCA test sonucu pozitif olmaktadır (iki seride %96) (32,33). Glomerüler tutulum, genellikle mononükleer tübülointerstisyel infiltratlar ile birlikte görülmektedir.

Işık **mikroskopisi ile** biyopsi dokusunun histolojik analizi, böbrek sonuçlarını öngörebilme kapasitesine katkı sağlamaktadır (34,33). Böbrek lezyonları için,

glomerüler lezyonların dört kategorisini tanımlayan bir sınıflandırma sistemi geliştirilmiştir:

Fokal: Glomerülün minimum %50'si sağlamdır (yani global skleroz ya da vaskülitik lezyonlar yoktur), ancak minimum sayıda inflamatuvar hücre (lenfosit, monosit veya nötrofil sayıları dörtten az) veya kolayca görülemeyen iskemik değişiklikler mevcut olabilir.

Kresentik: Glomerülün minimum %50'sinde hücresel veya fibrotik hücresel kresentler mevcuttur.

Sklerotik: Glomerülün minimum %50'si global olarak sklerotiktir (glomerulusun %80'den fazlasında skleroz olarak tanımlanır).

Karma: Glomerülün %50'den azı normaldir, %50'den azı kresentiktir ve %50'den azı global olarak sklerotiktir.

Tanının belirlenmesi

Evrensel olarak kabul edilen tanı kriterleri olmasa da ana klinik tanımlar için göz önünde bulundurulacak hususları aşağıdaki gibidir:

Granümatöz polianjit: GPA'lı hastalar; tipik olarak KBB'yi (solunum yollarını ve akciğerleri), deriyi, gözleri ve/veya periferik sinir sistemini içeren küçük damar vaskülit semptom ve belirtileri gösterirler. Çoğu hasta (%65-75), PR3-ANCA için pozitif sonuç vermektedir. Doku biyopsisi, genellikle üst ve alt solunum yolunu etkileyen nekrotizan granümatöz inflamasyon ile küçük ila orta büyüklükteki damarları etkileyen nekrotizan vaskülit kanıtı gösterir; pauci-immün nekrotizan glomerülo-nefrit yaygındır.

Mikroskobik polianjitis: MPA'lı hastalar, GPA'lı hastalar ile benzer küçük damar vaskülit semptom ve belirtileri gösterebilir. Hastaların Çoğu (%55-65), MPO-ANCA için pozitif sonuç vermektedir. Böbrekler ve deri en yaygın etkilenen bölgelerdir; KBB tutulumu ise MPA'da, GPA'ya kıyasla daha az sıklıkta görülür. Doku biyopsisi, tipik olarak temelde küçük ila orta büyüklükteki damarları etkileyen nekrotizan vaskülit kanıtı gösterir; pauci-immün nekrotizan glomerülo-nefrit yaygındır. GPA'nın aksine, granümatöz inflamasyon genellikle **görülmez** (5).

Sınırlı renal vaskülit: Pauci-immün nekrotizan glomerülo-nefrit klasik olarak hem MPA hemde GPA'da diğer organların tutulumu ile ilişkili olarak meydana gelmesine karşın, bazı kişilerde sınırlı renal ANCA pozitif (%75 ile 80 arasında MPO-ANCA) vaskülit görülmektedir (32,36). Sınırlı renal vaskülit, böbrekteki histopatolojik bulguların genellikle GPA ve MPA'daki bulgulardan ayrılamaması nedeniyle GPA/MPA spektrumunun parçası olarak değerlendirilir (36). Sınırlı re-

nal vaskülit mevcut olduğu düşünülen bazı hastalarda daha sonra, bazı zamanlarda hastalığın başlangıcından yıllar sonra meydana gelebilecek bir relaps sırasında ekstrarenal GPA veya MPA bulguları gelişebilir (13,37).

İNDÜKSİYON VE İDAME TEDAVİSİ

Genel ilkeler

Tedavinin amaçları: GPA veya MPA bulunan hastalarda tedavinin amacı, uzun süreli remisyon sağlamaktır. Tedavi; aktif hastalık bulunan hastalarda remisyon sağlamayı amaçlayan ilk indüksiyon fazından, ardından da remisyonu uzatmayı ve relapsı önlemeyi amaçlayan idame fazından oluşur (38).

Tam remisyon: Tam remisyon, aktif hastalığın yokluğu ile ifade edilir (yani mevcut aktif vaskülitte bağlı olarak kabul edilen herhangi bir klinik bulgunun olmaması) (16,39,40).

Kısmi remisyon: Böbrekte kısmi remisyon, serum kreatininindeki iyileşmeye veya stabilizasyona ve aktif hastalığa ilişkin eksternal belirtilerin kaybolmasına karşın, eritrosit silendirleri ile veya bunlar olmadan dismorfik (yani glomerüller) hematüri persistansı anlamına gelir.

Relaps: Remisyonundan sonra vücut içinde bulunan herhangi bir organda aktif vaskülit belirti veya bulgularının tekrar meydana gelmesi olarak tanımlanır (38).

Başlangıç tedavisi

Yönetim stratejisi, genellikle Amerikan Romatoloji Derneği (ACR)/Vaskülit Birliği (Vasculitis Foundation) (41) ve Böbrek Hastalığı: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi [Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)] Vakfı dahil olmak üzere uzman kurumlar tarafından uygulanan kılavuzlar baz alınarak geliştirilmiştir (42).

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi: Başlangıç tedavisine yaklaşım büyük ölçüde hastalığın ciddiyetine ve ilgili organ sistemlerinin tutulumuna bağlıdır.

Organı tehdit eden veya yaşamı tehdit eden hastalık: Organı veya yaşamı tehdit etme özellikleri, bunlarla sınırlı olmamak üzere aşağıdakileri içerir:

- Aktif glomerülonefrit
- Pulmoner hemoraji
- Serebral vaskülit
- Progresif periferik veya kranial nöropati
- Orbital psödotümör
- Sklerit

- Vaskülit nedeniyle gastrointestinal kanama
- Vaskülit nedeniyle kardiyak hastalık (perikardit, miyokardit)

Organı ve yaşamı tehdit etmeyen hastalık: Organı veya yaşamı tehdit etmeyen hastalığı bulunan hastalarda, aktif glomerülo nefrit (normal serum kreatinin, eritrosit silendir veya proteinüri olmaması) kanıtı ve **yukarıda belirtilen** organı tehdit eden veya yaşamı tehdit eden bulgulardan herhangi biri görülmez (38).

Organı veya yaşamı tehdit eden hastalık

İndüksiyon Tedavisi: Organı veya yaşamı riske koyan hastalığı bulunan, MPA veya GPA'lı kişilerde, glukokortikoidlerle monoterapi yerine, rituksimab+glukokortikoid veya siklofosamid+glukokortikoid kombinasyon seçeneklerinden herhangi biriyle indüksiyon rejimi önerilmiştir. Bazı otörler, siklofosamid ile kıyaslandığında benzer etkisi farklı yan etki profili nedeniyle, hastaların çoğu için rituksimab bazlı rejimi tercih etmektedir (41). Türk Nefroloji Derneği NefroBlog Ekibi ve Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu Yürütme Kurulu üyelerinin 'KDIGO 2021 glomerüler hastalıkların yönetimi için klinik uygulama kılavuzu ve tavsiye kararları ile pratik uygulama önerilerinin Türkçe özeti'nde belirtildiği gibi aşağıdaki gruplarda rituksimab kullanımı önerilmiştir: Çocuk ve adolesanlar, premenopozal kadınlar ve fertilité düşüncesi olan erkekler, kırılğan yaşlılar, glukokortikoidsiz rejim alanlar, nüks hastalığı olanlar, PR3-ANCA hastalığı taşıyanlar (43). Diğer yazarlar/editörler, özellikle daha şiddetli böbrek hastalığı ve/veya pulmoner hemorajisi olan hastalarda veya rituksimaba erişimin zor olduğu koşullarda ilk tedavi olarak siklofosamid bazlı rejimi önermektedir. Fertilité, alopesi ve malignite ile ilgili kaygıları olan veya önceden siklofosamid tedavisi alanlarda, çocuklarda ve daha yaşlı ve hassas yetişkinlerde, bazı koşullarda ilk tedavi olarak rituksimab tercih edilmektedir (44).

Ritüksimab bazlı rejim: Ritüksimab bazlı rejim tercih edilmesi halinde, romatoid artrit için kullanılan doz rejimi (1 g ritüksimab ve ardından 2 hafta sonra 1 g doz daha uygulama) önerilmiştir (45). Ek olarak, Türk Nefroloji Derneği NefroBlog Ekibi ve Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu Yürütme Kurulu üyeleri'nin 'KDIGO 2021 glomerüler hastalıkların yönetimi için klinik uygulama kılavuzu ve tavsiye kararları ile pratik uygulama önerilerinin Türkçe özeti'nde belirtilen doz rejimi (dört hafta boyunca haftada 375 mg/m² veya 0. ve 2. haftada 1 g) kullanılabilir. Ritüksimab indüksiyonunu takiben, hastaların çoğuna idame immünesupresif tedavi verilmelidir (43).

Siklofosamid bazlı rejim: Siklofosamid bazlı rejim tercih edilirse, oral veya intravenöz (İV) siklofosamid seçimi büyük oranda uygulama deneyimine bağlı olacaktır. Hem oral hem de İV rejim oldukça etkilidir. Bazı klinisyenler, bu uygu-

lama ile ilişkili daha az kümülatif doz ve teorik olarak daha düşük toksisite riski nedeniyle İV siklofosfamid uygulamasını tercih etmektedir (38).

İV siklofosfamid dozlama: İV siklofosfamid tercih edildiğinde, bazı uzmanlar, yetişkinlerde ve böbrek fonksiyonu zarar görmüş hastalarda uygun doz azaltımları yaparak CYCLOPS çalışmasında kullanılan rejimi (3 doz boyunca 15 mg/kg ve sonrasında, 3-6 ay boyunca 3 haftada bir) kullanmaktadır (46). Aralıklı siklofosfamid pulsarı kullanırken, bazı klinisyenler sistiti önlemek için eş zamanlı merkaptopetan sülfonat (MESNA) uygulamaktadır, ancak bu yaklaşımın faydası kanıtlanmamıştır.

Oral siklofosfamid dozlama: Oral siklofosfamid kullanıldığında, yetişkinlerde ve böbrek fonksiyonu zarar görmüş hastalarda uygun doz azaltımları ile tipik olarak günde 1,5-2 mg/kg dozunda uygulanmaktadır. Tedavi, stabil remisyon indüklenene kadar devam ettirilir; stabil remisyon, genellikle 3-6 ay içinde sağlanır. Lökosit sayımı sıklıkla takip edilmelidir (ör. 7 günde bir) ve siklofosfamid dozu, şiddetli lökopeniden kaçınmak için düzenlenmelidir. Lökosit sayısı >3500/mikrolitre ve mutlak nötrofil sayısı >1500/mikrolitre düzeyinde kalmalıdır.

Glukokortikoid dozlama ve azaltarak kesme: Oral glukokortikoid tedavisi, organı veya yaşamı tehdit eden hastalığı olan çoğu hasta için klasik olarak 1 mg/kg/gün dozda başlatılır (maksimum 60-80 mg/gün oral prednizon veya eşdeğeri). Yüksek dozda İV ("pulse") glukokortikoid uygulamaları (7-15 mg/kg ile üç gün boyunca maksimum 1000 mg/gün doz metilprednizon gibi), genellikle hızlı ilerleyen glomerülo nefrit, pulmoner hemoraji, mononörit multipleks veya optik nörit gibi bulgular gösteren hastalar ile sınırlıdır. Günlük oral glukokortikoid uygulamalarına, İV tedaviden sonra başlanır (38).

Plazma değişiminin rolü: Yazarlar, aynı zamanda anti-glomerüler bazal membran (anti-GBM) otoantikoru için de pozitif olan MPA veya GPA'lı çoğu hasta için plazmaferez konusunda mutabıktır (41,44).

Alternatif rejimler

Rituksimab ve siklofosfamid ile kombinasyon: Bazı uzmanlar, rituksimab+siklofosfamid+ glukokortikoid kombinasyonu uygulamaktadır. Ancak bu yaklaşım tartışmalıdır; uzmanlar, GPA veya MPA'da remisyon indüksiyonu için rituksimab ve siklofosfamid kombinasyonunun hangi hastalara uygulanması gerektiği konusunda mutabık değildir (38). Türk Nefroloji Derneği NefroBlog Ekibi ve Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu Yürütme Kurulu Üyeleri'nin 'KDIGO 2021 glomerüler hastalıkların yönetimi için klinik uygulama kılavuzu ve tavsiye kararları ile pratik uygulama önerilerinin özeti'nde belirtilen kombinasyon rejimi (dört hafta boyunca haftada 375 mg/m² rituksimab+0. ve 2. haftalarda 15 mg/kg

siklofosfamid veya 0. ve 2. haftalarda 1g rituksimab+2 haftada bir 500 mg 6 kür siklofosfamid) kullanılabilir (43).

Avacopan: Bazı klinisyenler, glukokortikoid kullanımını sınırlamak amacıyla standart indüksiyon tedavisine yardımcı bir ilaç olarak avacopan, yani kompleman C5a reseptör inhibitörünü kullanmaktadır. Avacopan, tipik olarak glukokortikoidlerin hasta yanıtına göre 4-6 hafta içinde azaltılarak kesildiği daha kısa doz azaltımlı glukokortikoid rejimi ile kombinasyon halinde olmak üzere, günde iki kez oral yolla 30 mg şeklinde uygulanmaktadır.

İdame tedavisi

İndüksiyon immün süpressif tedavi ile remisyon sağlandıktan sonra, tüm hastalar idame rejimine geçirilir.

İdame tedavisine ne zaman başlanır: Glukokortikoid+rituksimab veya oral ya da İV Glukokortikoid+siklofosfamid kombinasyonu, genellikle tedaviye başladıktan sonraki 3-6 ay içinde, hastaların çoğunda remisyonu indükler. 6 ay içinde remisyon ya da ilerleyen iyileşme kanıtı elde edilemeyen hastalar, indüksiyon rejimine dirençli oldukları kabul edilmeli ve tedavi rejimleri değiştirilmelidir.

İdame tedavisinin başlangıç zamanı, kullanılan indüksiyon rejimine bağlıdır:

- Remisyon indüksiyonu için rituksimab ile tedavi uygulanan hastalarda idame tedavisi, kullanılan idame ajanına bakılmaksızın tipik olarak son indüksiyon dozundan sonra 4-6 ay arasında başlar.
- Remisyon indüksiyonu için İV siklofosfamid ile tedavi uygulanan hastalarda idame tedavisi, yukarıdaki lökosit kriterlerinin karşılanması halinde son siklofosfamid dozundan 2-4 hafta sonra başlatılır. Remisyon indüksiyonu için günlük oral siklofosfamid kullanıldığında, idame tedavisine yukarıdaki lökosit kriterleri karşılanır karşılanmaz başlanabilir. Bazı hastalarda, idame tedavisine oral siklofosfamidin durdurulmasından sonraki gün başlanabilir. Yaklaşık 3-6 ay sonra, siklofosfamid yerine daha düşük toksisite riski olan bir ilaç kullanılır.

İdame tedavisinin seçimi: Yeni GPA veya MPA tanısından sonra remisyon sağlanan hastalarda, idame tedaviyi hastalık şiddeti ve hastaya özgü faktörler belirler. İndüksiyon immün süpressif tedaviden sonra remisyon sağlanan hastalarda, remisyonun idamesi için rituksimab ile tedavi önerilmiştir (38). Rituksimab idamesinin optimal süresi bilinmemekle beraber bugüne kadarki çalışmalarda remisyonun sonraki 18 aylık bir süre önerilmiştir. Rituksimab ile yapılan idame tedavide, rutin oral glukokortikoid veya immünesupresif kullanımını önermeyen çalışmalar vardır. Nüks hastalıkta, PR3-ANCA hastalığında, kırılğan yaşlılarda, glukokortikoidsiz rejim kullananlarda, Azatioprin (AZA) allerjisinde idame te-

davide rituksimab önerilmiştir (43). AZA, metotraksat (MTX) ve mikofenolat mofetil (MMF) makul alternatiflerdir ve hastaya özgü diğer faktörlere göre tercih edilebilir. İdame ajanının seçimini etkileyebilecek hastaya özgü faktörlere örnek olarak; belirli bir ilaç nedeniyle önceki toksisite öyküsü ve/veya belirli bir ajan ile toksisite riskini artıran komorbid rahatsızlık verilebilir.

Örneğin (38):

- Böbrek fonksiyonu azalmış hastalarda MTX kullanımının toksisite riski nedeniyle, bu ilaç, eGFR durumu <60 mL/dak/1,73 m² olan veya aktif renal vaskülit kanıtı olan hastalarda **kullanılmamalıdır**.
- Reaktivasyon ve potansiyel olarak ölümcül hepatit riskinin artması nedeniyle, hepatit B core antijen antikoru (anti-HBc) veya hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) için pozitif sonuç veren bireylerde, rituksimab kullanımından kaçınılmalı veya rituksimab, anti-hepatit B virüsü (HBV) tedavisi ile birlikte kullanılmalıdır.
- Gebelikte MTX kontrendike olduğu için ve gestasyon sırasında rituksimab ile ilişkili risk henüz iyi karakterize edilmediği için, gebe kalmak isteyen hastalarda idame tedavisi olarak AZA tercih edilir.

Gözlemsel çalışmalardan ve küçük çalışmalardan edinilen veriler, MMF'in GPA veya MPA hastalarında remisyonu koruyabileceğini düşündürmektedir (47,48).

Ritüksimab tedavi dozu: Çeşitli ritüksimab dozlama stratejileri kullanılmıştır ve en iyi seçenek olup olmadığı net olarak bilinmemektedir. İdame ritüksimab tedavisi, tipik olarak 6 ayda bir 500 ila 1000 mg şeklinde uygulanmaktadır (49,50). Türk Nefroloji Derneği NefroBlog Ekibi ve Glomerüler Hastalıklar Çalışma Grubu Yürütme Kurulu Üyeleri'nin 'KDIGO 2021 glomerüler hastalıkların yönetimi için klinik uygulama kılavuzu ve tavsiye kararları ile pratik uygulama önerilerinin özeti'nde belirtilen rejimler kullanılabilir [1 – Tam remisyona kadar 0. ve 14. günlerde ve sonra 6. 12. ve 18. aylarda ritüksimab 500 mg kullanılır (MAİNİRİTSAN şeması). 2-Remisyon indüksiyonundan sonra 0. 4. 8. 12. ve 16. aylarda ritüksimab 1000 mg (RİTAZAREM şeması) kullanılır] (43).

Azatioprin tedavisinde dozlama: AZA, tipik olarak günde 50 mg dozda başlatılır ve tedaviye başlamadan önce tiopürin metiltransferaz (TPMT) testi gerçekleştirilmemişse kademeli olarak artırılır. Doz bir haftada iyi tolere edilirse, birkaç hafta içinde günlük doz günde 2 mg/kg doza kadar artırılabilir.

Metotraksat tedavisinde dozlama: MTX, klasik olarak 15 mg/hafta dozda başlatılır ve doz, tipik olarak 2-8 hafta içinde 5 mg/hafta ila 25 mg/hafta dozuna çıkarılır. MTX gerek subkütan (sc) gerekse oral yoldan verilebilecek olmasına rağmen

men, bu dozlardaki biyoyararlanım, sc yolla daha yüksektir. MTX, folik asidin dihidrofolik asidin (FH2) enzime bağlanmasını kompetitif şekilde inhibe edebilen yapısal bir analogu olduğu için, potansiyel toksisiteyi azaltmak için eş zamanlı olarak dihidrofolat redüktaz (DHFR), folik asit (1-2 mg/gün) veya folinik asit (5-10 mg/hafta, MTX'ten 1 gün sonra) verilmelidir (38).

Mikofenolat tedavisinde dozlama: MMF için hedef doz, tipik olarak bölünmüş dozlar halinde günde 1,5-3 g arasındadır. Bir seçenek, IMPROVE çalışmasında sunulan rejimdir (2000 mg/gün ile başlayan ve 12. ve 18. aylardan sonra sırasıyla 1500 mg/gün ve 1000 mg/gün azaltım ile devam eden rejim); ancak bu doz azaltımı, bir çalışmada AZA ile karşılaştırma yapıldığında relaps oranında artış ile ilişkili olmuştur (51).

İdame tedavisinin süresi: İdame tedavisi ile stabil remisyona indüklendikten sonra 12 ila 24 ay boyunca devam edilmesi önerilmiştir (52,53).

Organı ve yaşamı tehdit etmeyen hastalık: Böbreği etkilemeyen, organı ve yaşamı tehdit edici olmayan GPA hastaları için, siklofosfamid+glukokortikoid veya rituksimab+glukokortikoid kombinasyonları yerine, haftalık oral MTX (20-25 mg/hafta) +glukokortikoid kombinasyon ile ilk tedavi önerilmiştir (38). Organı ve yaşamı tehdit edici olmayan GPA hastaları arasında, başka bir majör organ tutulumu olmaksızın rinosinüzit, artrit ve/veya pulmoner nodüller bulunan hastalar yer alır (54,55). Prednizonu tipik olarak 0,5 mg/kg/gün (veya eşdeğeri) dozda başlatır ve ardından doz azaltımlı bir şekilde glukokortikoid kesilir (reduced-dose glucocorticoid taper).

Fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi ve aşılama: Tipik olarak, *Pneumocystis (P) jirovecii* pnömonisini önlemek amacıyla, siklofosfamid veya rituksimab ile kombinasyon durumunda ≥ 20 mg/gün dozda prednizon (veya farklı bir glukokortikoidin eşdeğeri) alan hastalarda profilaksi uygulanması önerilmiştir. Prednizon dozu $< 5-10$ mg/gün düşürüldüğünde profilaksi durdurulur. En yaygın uygulama olarak trimetoprim-sülfametoksazol kullanımıdır [günde bir kez standart (80 mg/400 mg) tablet veya haftada üç kez bir adet fort (160 mg/800 mg) tablet] (38). *P. jirovecii* pnömonisine ek olarak, MPA veya GPA için immün süpressif gören kişiler, enfeksiyonlar için belirgin risk altındadır (56,57). Bu yüksek enfeksiyon riski göz önünde bulundurulduğunda, hastaların pnömokok, influenza ve herpes zoster aşılı gibi yaşa uygun aşılama ile aşılanmaları gereklidir.

PROGNOZ

Granülomatöz polianjit (GPA) ve MPA, inflamatuvar hasar nedeniyle irreversibl organ disfonksiyonu ya da glukokortikoidler ve diğer immün süpressif ajanlarla uzun süreli ve/veya yoğun tedavi sonucunda önemli oranda morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (38).

Mortalite: Tedavi uygulanmayan hastalar arasında mortalite oranı, iki yıl için-

de %90'dır. MPA ve GPA hastalarında uzun süreli sağkalım, terapötik rejime rituksimab ve siklofosamid ilave edilmesinden bu yana belirgin bir iyileşme göstermiştir (58,59). GPA ve MPA hastalarında ölümün en temel nedenleri arasında immün süpressif tedavi nedeniyle ortaya çıkan komplikasyonlar (temel olarak enfeksiyon), altta yatan hastalık nedeniyle yaşanan komplikasyonlar (ör. böbrek hasarı, pulmoner yetmezlik) ve kardiyovasküler hastalık yer alır (60,61). Yaşlılarda ve florid organ yetmezliği görülen hastalarda (örneğin ventilasyon desteği gerektiren diffüz pulmoner hemoraji ya da ileri evre böbrek disfonksiyonu bulunan hastalarda) daha yüksek mortalite oranları gözlemlenmektedir (62,63). SDBH ve genel mortalite, yaşlı hastalarda daha yüksektir (>80 yıl)

Malignite riski: Bazı çalışmalar, GPA ya da MPA hastalarının kanser insidansının, genel popülasyona kıyasla daha yüksek olduğunu düşündürmektedir; tahminler %10-26 arasında değişmektedir (64). Artan malignite riski, melanom olmayan cilt karsinomları, hematolojik maligniteler, mesane, meme, akciğer, prostat ve kolorektal karsinomlar ile açıklanmıştır (65,66).

Enfeksiyon: GPA veya MPA hastalarının yaklaşık %25-30'unda, hastaneye yatışı gerektiren ciddi bir enfeksiyon gelişmektedir ve çoğu solunum sistemi enfeksiyonları olmaktadır (67,68).

Son dönem böbrek hastalığı: Böbrek, MPA ya da GPA hastalarında sık hedeflenen bir organ olduğundan, progresif böbrek hasarı gözlemlenebilir (16,60-62,69).

EOZİNOFİLİK GRANÜLOMATÖZ POLİANJİT

Daha önceden Churg-Strauss sendromu, alerjik granüloamatöz ve anjit olarak adlandırılan, EGPA olarak kısaltılan eozinofilik granüloamatöz polianjit, alerjik rinit, astım ve periferik kanda anlamlı eozinofili ile karakterize olan, multisistemik bir hastalıktır (70-72). EGPA, küçük ve orta büyüklükteki arterlerde vaskülit olarak sınıflandırılır; ancak vaskülit, genellikle hastalığın ilk evrelerinde görülmez. En yaygın şekilde etkilenen organ akciğer ve sonrasında cilttir. Ancak EGPA; kardiyovasküler, gastrointestinal, renal ve merkezi sinir sistemleri dahil olmak üzere tüm organ sistemlerini etkileyebilir (73).

PATOGENEZ

Farklı organlardaki patolojik bulgular aşağıda verilmiştir (74);

- Akciğerde; astım bronşit, eozinofilik pnömoni, ekstrasvasküler granülomlar veya vaskülit görülebilir. EGPA'da meydana gelen granülomlar, tipik olarak nekrotik eozinofillerin oluşturduğu merkezi bir nekrotik bölgeyi çevreleyen

histiosit ve multinükleer dev hücrelere sahiptir. Vasküler infiltratlar; genellikle kronik enflamatuar hücrelerden, eozinofilik infiltratlardan, epitelioid histiositlerden, multinükleer dev hücrelerden ve/veya nötrofillerden oluşur. Diffüz pulmoner hemoraji ve kapilarit görülebilir.

- Böbrekte, nekrotizan kresentik glomerülonefrit, en yaygın bulgudur; ancak eozinofilik interstisyel nefrit, mezengial glomerülonefrit ve fokal segmental glomerüloskleroz da görülmektedir (75,76).

KLİNİK ÖZELLİKLER

EGPA'nın en yaygın görülen özellikleri; astım, nazal ve sinüs semptomları ile periferik nöropatidir (77,78,79). EGPA, birden fazla organ sistemini etkileyen bir hastalıktır ve başlangıçta mevcut olabilecek veya hastalığın seyri sırasında gelişebilecek diğer bulgular arasında kilo kaybı, ateş, miyalji, artralji, deri tutulumu, pulmoner opasiteler, kardiyomiyopati, böbrek hastalığı ve gastrointestinal tutulum yer alabilir. Tanı anındaki ortalama yaş 50'dir (78).

Astım ve akciğer hastalığı: Astım, EGPA'nın kardinal klinik özelliğidir ve hastaların %90'ından fazlasında mevcuttur (78,79). Astım, genellikle vaskülitik evreden yaklaşık 8-10 yıl önce meydana gelir (77,80). EGPA'lı hastaların %70-85'inde, seröz otitis media, alerjik rinit, nazal tıkanıklık, rekürren sinüzit ve nazal polipozis dahil olmak üzere KBB tutulumu bildirilmektedir (78,81,82).

Cilt: Cilt tutulumu, EGPA'nın vaskülitik evresinin en yaygın özelliklerinden biridir. Genellikle kolun, özellikle de dirseklerin, ellerin ve bacakların dış yüzeylerinde hassas subkütan nodüller şeklinde görülen cilt lezyonları mevcuttur (72,83,84).

Kardiyovasküler: Kardiyak tutulum, EGPA'nın daha ciddi bulgularından biridir; EGPA ile ilişkilendirilen ölüm vakalarının yaklaşık yarısından sorumludur (85,86). Klinik bulgular arasında, kalp yetmezliği veya perikarditin klinik bulguları ve kardiyak ritim anormallikleri yer alır (85,87,88).

Nörolojik: EGPA'lı hastaların yaklaşık %75'inde, genellikle en az iki ayrı sinir bölgesini (birden fazla mononöropati, mononörit multipleks adı da verilir) etkileyen periferik nöropati görülür (72,88-91).

Renal: Renal tutulum sıklığı, farklı çalışmalar arasında değişiklik göstermektedir (76,78,92). EGPA'lı 383 hastayı içeren en büyük çalışmada, 83 hastada (%22) renal tutulum bulunmuştur (78). 116 hastayı içeren bir çalışmada, hastaların yarısında progresif veya akut böbrek hasarı [plazma kreatinin düzeyi >1,4 mg/dL (>124 mikromol/L)] bulunan, diğerlerinde ise izole proteinüri veya mikroskopik hematüri bulgular gözlenmiştir (92).

Gastrointestinal kanal: EGPA'nın vaskülitik evresinden önce veya bu evre ile aynı zamanlarda, karın ağrısı, ishal, gastrointestinal kanama ve kolit ile karakterize edilen eozinofilik gastroenterit görülebilir (74).

Kas-iskelet: Miyalji, migratuar poliartralji ve aşıkâr artrit daha az yaygındır ancak hastalığın vaskülitik evresinde hastaların %40-50'sini etkileyebilir (77).

TANI

Laboratuvar testleri

Eozinofili: Periferik kanda eozinofili (genellikle 5000-9000 eozinofil/microL), en karakteristik bulgudur; ancak ≥ 1500 hücre/mikrolitre mutlak nötrofil sayımları, EGPA şüphesini akla getirmelidir (93-95).

ANCA testi: ANCA, EGPA'lı hastaların %30-60'ında bulunur (78,79). ANCA pozitif EGPA hastalarının çoğunda (%70-75), perinükleer boyama paterni ile miyeloperoksidaza pozitif antikorlar bulunur (MPO-ANCA veya P-ANCA) (88,96,97).

Göğüs röntgeni: EGPA'lı hastalarda çeşitli göğüs röntgeni anomalileri görülür ve bunlar arasında lobar veya segmental dağılım olmaksızın geçici, yama görünümü-lü opasiteler, aksiler ve periferik dağılımlı simetrik opasiteler, diffüz veya miliyer opasiteler ve kavitasyon olmaksızın bilateral nodüler hastalık yer alır (98,99).

High resolution computed tomography (HRCT): EGPA'daki tipik HRCT bulguları arasında yama görünümlü, sabit olmayan buzlu cam opasiteler ve periferik veya rastgele bulunan konsolidasyonlar yer alır (100). Pulmoner mikronodüller, interlobüler septal kalınlaşma, bronşial duvar kalınlaşması, bronşial dilasyon ve plevral sıvı da görülebilir (101).

Biyopsi: EGPA'nın histolojik doğrulanması yarar sağlar ancak her zaman mümkün değildir. Biyopsi yeri, tanı sağlaması en muhtemel olan, en az invazif seçenekler (ör. deri, böbrek, periferik sinir, lakrimal bez ve konjonktiva) arasından seçilir (74).

TEDAVİ

İndüksiyon tedavi

EGPA için birincil tedavi, sistemik glukokortikoidlerdir. Daha ileri evre veya refrakter hastalığı olan ve glukokortikoidlerin azaltılarak kesilmesi ile hastalık dalgalanmaları görülen kişilerde, tipik olarak ek bir immün süpressif ajan eklenir (102).

Sistemik glukokortikoidler: Sistemik glukokortikoid tedavisi, EGPA tedavisinin temelini oluşturur. Sistemik vaksülit kanıtı olan hastalarda tedavi, günde 0,5-1 mg/kg dozda prednizon (veya eşdeğeri) ile başlatılır (103). Daha yüksek doz, daha şiddetli vaskülit bulunan hastalar için kullanılır (ör. gelişmekte olan solunum yetmezliği, kardiyak tutulum, glomerülonefrit ve nöropati). Akut multi-organ hastalığında, ilk tedavi olarak İV glukokortikoid (ör. üç gün boyunca günlük olarak 1 g metilprednizolon) kullanılır ve ardından, belirtilen şekilde oral glukokortikoid tedavisi uygulanır (72,104). Hastalık bulguları kontrol altına alındığında, glukokortikoid dozu, tolere edilen şekilde yaklaşık 12-18 aylık bir süre içinde kademeli olarak azaltılarak kesilir. Hastaların bir kısmı, uzun süreli düşük dozda oral glukokortikoid tedavisine ihtiyaç duyacaktır (ör. prednizon 10 mg/gün veya daha az).

Pnömosistis profilaksisi, yüksek dozda glukokortikoid (ör. prednizon 20 mg/gün veya daha fazla) ile beraber başka bir immün süpressif ajan kombinasyonu alan hastalar için önerilmiştir (105).

Siklofosfamid: Siklofosfamid, şiddetli ve birden fazla organı etkileyen hastalığı olan hastalar için tipik olarak glukokortikoidlerle kombinasyon halinde kullanılmaktadır (85,80,106). Siklofosfamid ekleme kararı, etkilenen organ sistemlerinin sayısı ve hasar derecesi bakımından hastalığın şiddetine dayalıdır (88,107).

- Daha hafif, organı tehdit etmeyen hastalığı bulunan hastalar için alternatif rejim, glukokortikoidlerle birlikte AZA veya MTX ile başlangıç tedavisi olacaktır (102,108).
- Siklofosfamid, her gün oral yoldan veya ayda bir kez İV olarak uygulanabilir (109).
- Sülfonat (Mesna), tipik olarak siklofosfamid infüzyonları sırasında mesane toksisitesini azaltmak için kullanılır (72,88).

İdame ve glukokortikoid koruyucu tedavi

Siklofosfamid ve glukokortikoid tedavisi ile remisyon indüklendikten sonra (6-12 ay içinde meydana gelir) hastalar, azalan dozlarda glukokortikoidlerle kombinasyon halinde AZA veya MTX olmak üzere daha az toksik, immün süpressif ilaçların uygulandığı idame tedavisine geçirilmektedir. Hastalığı siklofosfamid gerektirecek kadar şiddetli olmayan ancak orta ila yüksek dozda prednizon (ör. günde 10 mg dozdan fazla) ile uzun süreli tedavi gereksinimi olan hastalarda, glukokortikoid koruyucu etkisi için genellikle bir immün süpressif ajan eklenmektedir. İdame immünosupresyon tedavisi, tipik olarak 12-18 ay sürmektedir. Daha uzun süreli veya süresi belirsiz idame tedavisi, birden fazla relaps görülen hastalarda gerekli olabilir (73).

Azatioprin (AZA): EGPA'lı hastalarda AZA, tipik olarak siklofosfamid ile remisyon indüksiyonundan sonra veya >15 mg/gün prednizon ile uzun süreli tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda glukokortikoid koruyucu ajanı olarak kullanılmaktadır (110,11). AZA uygulanmadan önce TPMT geni analizi, risk altında olan bireylerde şiddetli toksisiteyi öngörmeye yardımcı olabilir. TPMT enzimi eksikliği tespit edildiğinde, MTX veya MMF gibi alternatif bir immün süpressif ajan seçilir; ancak bu ajanların kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır.

Metotreksat (MTX): MTX, bazı durumlarda siklofosfamid ile indüksiyondan sonra remisyonu korumak için veya glukokortikoid koruyucu ajanı olarak EGPA'da kullanılmaktadır. Ancak AZA, astım ve pulmoner eozinofili gibi diğer dispne nedenleri mevcut olan bir hastada MTX ile pnömoniti izlemek zor olduğundan, genellikle MTX yerine tercih edilmektedir. MTX, tipik olarak oral yoldan 15 mg/hafta dozda başlatılır ve doz, 2-8 hafta içinde 5 mg/hafta artışlarla (tolere edilmesi durumunda) 25 mg/hafta dozuna kadar çıkarılır. Çoğu hasta, parenteral tedavi yerine oral yoldan tedaviyi tercih etmektedir; ancak haftalık sc uygulama ile gastrointestinal toksisiteler azaltılabilir. Hastalar ayrıca günlük olarak 1 mg/gün folik asit veya MTX'tan 24 saat sonra, haftada bir kez verilen lökovorin (2,5-5 mg) ile de tedavi edilebilir (73).

Leflunomid: Leflunomid, pirimidin sentezinin bir inhibitörüdür ve bazı durumlarda siklofosfamid ile indüksiyondan sonra remisyonu korumak için veya glukokortikoid koruyucu ajanı olarak EGPA'da kullanılmaktadır. Bir vaka çalışmasında kullanılan leflunomid dozu 10-30 mg/gün olmuştur (88).

Anti-IL-5 antikorları: Anti-interlökin (IL)-5 monoklonal antikorları (mepolizumab, reslizumab) ve bir anti-IL-5 reseptör antikorunu (benralizumab) içeren preparatlar, şiddetli astımda kullanılmak üzere onaylanmıştır ve bu hastalarda glukokortikoidi koruyucu etkisi gösterdiği görülmektedir (73)

Sonuç

ANCA ilişkili vaskülitler erken dönemde non-spesifik belirtilerle seyretmekte, enfeksiyonlarla karışmaktadırlar. Erken dönemde teşhis edilmesi tedavi edilebilir ve tedavi maliyeti azaltılabilir. Tanısı geciktiği durumda hayati organları tutabilir ve bu durumda tedavileri güç olabilir. Bazen bu hastalıklar acil tanı ve tedavi gerektirir, tanıları atlandığında ve zamanında tedavi edilmediklerinde ciddi ve ölümcül olmaktadır. ANCA ilişkili vaskülitlerin indüksiyon ve idame tedavileri zamanında yapılmalıdır. Bu tedavilerle hastanın yaşam surveyi oldukça yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Kitching AR, Anders HJ, Basu N, et al. ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6: 71.
2. Liu LJ, Chen M, Yu F, et al. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008; 47: 708.
3. 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.
4. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med*. 1997; 337: 1512.
5. Falk RJ, Merkel PA, King TE. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Clinical manifestations and diagnosis. In: Up To Date vasculit Medicine [online]. Available from www.uptodate.com [Accessed 5 January 2022].
6. Merkel PA. Overview of and approach to the vasculitides in adults. In: Up To Date vasculit Medicine [online]. Available from www.uptodate.com [Accessed 30 March 2021].
7. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 1.
8. Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 187.
9. Stone JH, Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial Research Group. Limited versus severe Wegener's granulomatosis: baseline data on patients in the Wegener's granulomatosis etanercept trial. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 2299.
10. Falk RJ, Nachman PH. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated vasculitis. In: Up To Date vasculit Medicine [online]. Available from www.uptodate.com [accessed 21 October 2020].
11. Falk RJ, Hogan S, Carey TS, Jennette JC. Clinical course of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody-associated glomerulonephritis and systemic vasculitis. The Glomerular Disease Collaborative Network. *Ann Intern Med*. 1990; 113: 656.
12. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009; 23: 445.
13. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med*. 2004; 117: 39.
14. Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest*. 2009; 136: 1101.
15. 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.
16. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 488.
17. Savage CO, Winearls CG, Evans DJ, et al. Microscopic polyarteritis: presentation, pathology and prognosis. *Q J Med*. 1985; 56: 467.
18. Micheletti RG, Chiesa Fuxench Z, Craven A, et al. Cutaneous Manifestations of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2020; 72: 1741.
19. Daoud MS, Gibson LE, DeRemee RA, et al. Cutaneous Wegener's granulomatosis: clinical, histopathologic, and immunopathologic features of thirty patients. *J Am Acad Dermatol*. 1994; 31: 605.
20. Harper SL, Letko E, Samson CM, et al. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol*. 2001; 28: 1025.
21. Garovic VD, Clarke BL, Chilson TS, et al. Diabetes insipidus and anterior pituitary insufficiency as presenting features of Wegener's granulomatosis. *Am J Kidney Dis*. 2001; 37: E5.
22. Czarnacki EJ, Spickler EM. MR demonstration of Wegener granulomatosis of the infundibulum, a cause of diabetes insipidus. *Am J Neuroradiol*. 1995; 16: 968.
23. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, et al. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. *Arthritis Rheum*. 2000; 43: 1021.

24. Cannady SB, Batra PS, Koenig C, et al. Sinonasal Wegener granulomatosis: a single-institution experience with 120 cases. *Laryngoscope*. 2009; 119: 757.
25. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017; 13: 683.
26. Falk RJ, Jennette JC. ANCA small-vessel vasculitis. *J Am Soc Nephrol*. 1997; 8: 314.
27. Hagen EC, Daha MR, Hermans J, et al. Diagnostic value of standardized assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. EC/BCR Project for ANCA Assay Standardization. *Kidney Int*. 1998; 53: 743.
28. Roth AJ, Ooi JD, Hess JJ, et al. Epitope specificity determines pathogenicity and detectability in ANCA-associated vasculitis. *J Clin Invest*. 2013; 123: 1773.
29. Cordier JF, Valeyre D, Guillevin L, et al. Pulmonary Wegener's granulomatosis. A clinical and imaging study of 77 cases. *Chest*. 1990; 97: 906.
30. Fauci AS, Haynes BF, Katz P, Wolff SM. Wegener's granulomatosis: prospective clinical and therapeutic experience with 85 patients for 21 years. *Ann Intern Med*. 1983; 98: 76.
31. Haas M, Eustace JA. Immune complex deposits in ANCA-associated crescentic glomerulonephritis: a study of 126 cases. *Kidney Int*. 2004; 65: 2145.
32. 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.
33. Kitching AR, Hutchinson P, Atkins RC, et al. The role of flow cytometric ANCA detection in screening for acute pauci-immune crescentic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004; 19: 365.
34. Hauer HA, Bajema IM, Van Houwelingen HC, et al. Determinants of outcome in ANCA-associated glomerulonephritis: a prospective clinico-histopathological analysis of 96 patients. *Kidney Int*. 2002; 62: 1732.
35. de Lind van Wijngaarden RA, Hauer HA, Wolterbeek R, et al. Clinical and histologic determinants of renal outcome in ANCA-associated vasculitis: A prospective analysis of 100 patients with severe renal involvement. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 2264.
36. Hauer HA, Bajema IM, van Houwelingen HC, et al. Renal histology in ANCA-associated vasculitis: differences between diagnostic and serologic subgroups. *Kidney Int*. 2002; 61: 80.
37. Woodworth TG, Abuelo JG, Austin HA 3rd, et al. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1987; 66: 181.
38. Merkel PA, Kaplan AA, Falk RJ. Granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis: Induction and maintenance therapy. In: Up To Date vasculit Medicine [online]. Available from www.uptodate.com. [Accessed 5 January 2022].
39. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, et al. A disease-specific activity index for Wegener's granulomatosis: modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. International Network for the Study of the Systemic Vasculitides (INSSYS). *Arthritis Rheum*. 2001; 44: 912.
40. Nachman PH, Hogan SL, Jennette JC, et al. Treatment response and relapse in antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated microscopic polyangiitis and glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1996; 7: 33.
41. Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73: 1088.
42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int*. 2021; 100: S1.
43. Güngör Ö, Öztürk S, Ulu S ve ark. KDIGO 2021 glomerüler hastalıkların yönetımı için klinik uygulama kılavuzu: Tavsiye kararları ile pratik uygulama önerilerinin özeti (Türkçe) 2022 (online) (<https://nefroloji.org.tr/uploads/pdf/KDIGO-TND.pdf> adresinden ulaşılmıştır).

44. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021; 100: 753.
45. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010; 363: 221.
46. de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150: 670.
47. Nowack R, Göbel U, Klooker P, et al. Mycophenolate mofetil for maintenance therapy of Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis: a pilot study in 11 patients with renal involvement. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 1965.
48. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2004; 51: 278.
49. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med.* 2021; 384: 599.
50. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 3760.
51. Charles P, Perrodeau É, Samson M, et al. Long-Term Rituximab Use to Maintain Remission of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2020; 173: 179.
52. Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005; 352: 351.
53. 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.
54. Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Use of methotrexate and glucocorticoids in the treatment of Wegener's granulomatosis. Long-term renal outcome in patients with glomerulonephritis. *Arthritis Rheum.* 2000; 43: 1836.
55. Sneller MC, Hoffman GS, Talar-Williams C, et al. An analysis of forty-two Wegener's granulomatosis patients treated with methotrexate and prednisone. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 608.
56. McGregor JG, Negrete-Lopez R, Poulton CJ, et al. Adverse events and infectious burden, microbes and temporal outline from immunosuppressive therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with native renal function. *Nephrol Dial Transplant.* 2015; 30 Suppl 1: i171.
57. Niles J. Rituximab in induction therapy for anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) vasculitis. *Clin Exp Immunol.* 2011; 164 Suppl 1: 27.
58. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, et al. Trends in Long-Term Outcomes Among Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Renal Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68: 1711.
59. Wallace ZS, Lu N, Miloslavsky E, et al. Nationwide Trends in Hospitalizations and In-Hospital Mortality in Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017; 69: 915.
60. Lionaki S, Hogan SL, Jennette CE, et al. The clinical course of ANCA small-vessel vasculitis on chronic dialysis. *Kidney Int.* 2009; 76: 644.
61. Robson J, Doll H, Suppiah R, et al. Damage in the anca-associated vasculitides: long-term data from the European vasculitis study group (EUVAS) therapeutic trials. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 177.
62. Slot MC, Tervaert JW, Franssen CF, et al. Renal survival and prognostic factors in patients with PR3-ANCA associated vasculitis with renal involvement. *Kidney Int.* 2003; 63: 670.
63. de Joode AA, Sanders JS, Stegeman CA. Renal survival in proteinase 3 and myeloperoxidase ANCA-associated systemic vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 1709.
64. Thet Z, Lam AK, Ranganathan D, et al. Cancer risks along the disease trajectory in antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis. *Clin Rheumatol.* 2020; 39: 2501.
65. Rahmattulla C, Berden AE, Wakker SC, et al. Incidence of Malignancies in Patients With An-

- tineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Diagnosed Between 1991 and 2013. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67: 3270.
66. Shang W, Ning Y, Xu X, et al. Incidence of Cancer in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One.* 2015; 10: e0126016.
67. Mohammad AJ, Segelmark M, Smith R, et al. Severe Infection in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis. *J Rheumatol.* 2017; 44: 1468.
68. Charlier C, Henegar C, Launay O, et al. Risk factors for major infections in Wegener granulomatosis: analysis of 113 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68: 658.
69. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, et al. Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med.* 2005; 143: 621.
70. Churg J, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol.* 1951; 27: 277.
71. Churg A. Pulmonary angiitis and granulomatosis revisited. *Hum Pathol.* 1983; 14: 868.
72. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; 23: 355.
73. Talmadge E King TE. Clinical features and diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). In: Up To Date vasculit Medicine [online]. Available from www.up-to-date.com [Accessed Jun 23, 2020].
74. King TE. Epidemiology, pathogenesis, and pathology of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). In: Up To Date vasculit Medicine [online]. Available from www.up-to-date.com [Accessed 31 Jan 31 2022].
75. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 770.
76. Clutterbuck EJ, Evans DJ, Pusey CD. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 1990; 5: 161.
77. 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.
78. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 270.
79. Cottin V, Bel E, Bottero P, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 1.
80. Cottin V, Khuatrat 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.
81. 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.
82. Bacciu A, Buzio C, Giordano D, et al. Nasal polyposis in Churg-Strauss syndrome. *Laryngoscope.* 2008; 118: 325.
83. Schwartz RA, Churg J. Churg-Strauss syndrome. *Br J Dermatol.* 1992; 127: 199.
84. Bridges C, Shenk MER, Martin K, et al. Cutaneous manifestations of childhood Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (cEGPA): A case-based review. *Pediatr Dermatol.* 2020; 37: 604.
85. Neumann T, Manger B, Schmid M, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome: impact of endomyocarditis. *Medicine (Baltimore).* 2009; 88: 236.
86. 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.
87. Dennert RM, van Paassen P, Schalla S, et al. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2010; 62: 627.
88. Moosig F, Bremer JP, Hellmich B, et al. A vasculitis centre based management strategy leads to improved outcome in eosinophilic granulomatosis and polyangiitis (Churg-Strauss, EGPA): monocentric experiences in 150 patients. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1011.

89. 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.
90. Solans R, Bosch JA, Pérez-Bocanegra C, et al. Churg-Strauss syndrome: outcome and long-term follow-up of 32 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2001; 40: 763.
91. Wolf J, Bergner R, Mutallib S, et al. Neurologic complications of Churg-Strauss syndrome--a prospective monocentric study. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 582.
92. Kronbichler A, Shin JI, Lee KH, et al. Clinical associations of renal involvement in ANCA-associated vasculitis. *Autoimmun Rev*. 2020; 19: 102495.
93. Lanham JG, Elkon KB, Pusey CD, et al. Systemic vasculitis with asthma and eosinophilia: a clinical approach to the Churg-Strauss syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63: 65.
94. Noth I, Streck ME, Leff AR. Churg-Strauss syndrome. *Lancet*. 2003; 361: 587.
95. 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.
96. Sablé-Fourtassou R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 632.
97. Nathani N, Little MA, Kunst H, et al. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax*. 2008; 63: 883.
98. Choi YH, Im JG, Han BK, et al. Thoracic manifestation of Churg-Strauss syndrome: radiologic and clinical findings. *Chest*. 2000; 117: 117.
99. Erzurum SC, Underwood GA, Hamilos DL, et al. Pleural effusion in Churg-Strauss syndrome. *Chest*. 1989; 95: 1357.
100. Szczeklik W, Sokolowska B, Mastalerz L, et al. Pulmonary findings in Churg-Strauss syndrome in chest X-rays and high resolution computed tomography at the time of initial diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2010; 29: 1127.
101. Worthy SA, Müller NL, Hansell DM, et al. Churg-Strauss syndrome: the spectrum of pulmonary CT findings in 17 patients. *Am J Roentgenol*. 1998; 170: 297.
102. King TE. Treatment and prognosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). In: Up To Date vasculit Medicine [online]. Available from www.uptodate.com [Accessed October 04 2021].
103. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. *Eur J Intern Med*. 2015; 26: 545.
104. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol*. 2007; 19: 25.
105. Bosch X, Guilabert A, Espinosa G, et al. Treatment of antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis: a systematic review. *JAMA*. 2007; 298: 655.10
106. 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. 5
107. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun*. 2013; 43: 60.
108. De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, et al. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 2461.
109. Gayraud M, Guillevin L, Cohen P, et al. Treatment of good-prognosis polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome: comparison of steroids and oral or pulse cyclophosphamide in 25 patients. French Cooperative Study Group for Vasculitides. *Br J Rheumatol*. 1997; 36: 1290.
110. Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum*. 2008; 58: 586.
111. Tatsis E, Schnabel A, Gross WL. Interferon-alpha treatment of four patients with the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med*. 1998; 129: 370.