

Granümatöz polianjiit; hastalık aktivasyonu mu, enfeksiyon mu?

Granulomatosis with polyangiitis; activation or infection?

Mete Kara¹ Özün Bayındır¹ Figen Yargucu Zihni¹ Gonca Karabulut¹
Selen Bayraktaroğlu² Hayriye Koçanaoğulları¹ Neşe Çelebisoy³ Fahrettin Öksel¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Granümatöz polianjiit birçok sistemi tutan, hayatı tehdit eden bir hastalıktır. Tedavi stratejileri hastalığı iyileştirdiği gibi enfeksiyonlara yatkınlığı da arttırmaktadır. Enfeksiyonlar tanının ilk yılındaki en önemli ölüm nedenidir. Hastalığın seyrinde görülebilen enfeksiyonlar hastalık aktivasyonu ile ayırıcı tanıda her zaman düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda klinik seyir, laboratuvar tetkikleri, patolojik incelemeler ve radyolojik görüntülemeler yardımcı olmaktadır. Granümatöz polianjiit tanısı ile izlediğimiz olgumuzda hastalık aktivasyonu ile karışabilecek enfeksiyonlara dikkat çekmeye çalıştık.

Anahtar Sözcükler: Polianjiitli granümatozis, enfeksiyon, immünsüpresif ajanlar.

Abstract

Granulomatosis with polyangiitis is a life-threatening disease that affects many systems. Treatment strategies improve the disease but also increase the susceptibility to infections. Infections are the most important cause of death within the first year of diagnosis. The infections that can be seen in the course of the disease should always be considered in the differential diagnosis with disease activation. Clinical course, laboratory examinations, pathological examinations and radiological imaging are helpful in differential diagnosis. With the diagnosis of granulomatous polyangiitis in our case, we tried to draw attention to infections that could be confused with disease activation.

Keywords: Granulomatosis with polyangiitis, infection, immunosuppressive agents.

Giriş

Anti-nötrofilik sitoplazmik antikor ilişkili vaskülit (AAV) hayatı tehdit edici, yılda 10-20 vaka görülen son derecede nadir bir hastalıktır (1). Önceleri 1.5 yıldan sonraki sağ kalım %20 iken; tedavi ile son birkaç dekattır 10 yıllık sağ kalım %75'e yükseltmiştir (2,3). Bu artışı sağlayan immünsüpresif tedavilere bağlı olarak enfeksiyon riski artmıştır. Gözlemsel çalışmalarda, AAV tanılı hastaların %20-60'ında önemli enfeksiyonlar gelişmektedir (4,5). Tanıdan sonraki ilk yıl içinde ölümlerin en önemli nedenini enfeksiyonlar oluşturmaktadır (6). Hastalık aktivitesine ve immünsüpresif tedaviye göre enfeksiyon gelişme riski artmaktadır (7).

AAV tanılı hastalarda gelişen fırsatçı enfeksiyonlar takip ve tedavi sürecini etkilemektedir (8). Aynı zamanda hastalık aktivasyonu ve fırsatçı enfeksiyonların benzer klinik bulguları olması nedeni ile ayırım zor olmaktadır.

Olgu Sunumu

Altmış sekiz yaşında kadın hasta, 1 yıl önce başlayan sol kulak ağrısı, kulakta akıntı, sol yüz yarısında hissizlik şikâyetleri ile Şubat 2016'da Kulak Burun Boğaz (KBB) polikliniğine başvurmuş. KBB kliniğine yatırılarak tetkik edilen hastada malign eksternal otit, sol periferik fasiyal paralizi, sol iletim tipi işitme kaybı saptanmış. Laboratuvar testleri; eritrosit sedimentasyon hızı (ESH): 105 mm/saat, C-reaktif protein (CRP): 6.09 mg/dL dışında olağan saptanmış. Sol kulağına ventilasyon tüpü yerleştirilerek taburcu edilmiş.

Yazışma Adresi: Mete Kara

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

Makalenin Geliş Tarihi:16.05.2017 Kabul Tarihi: 12.09.2017

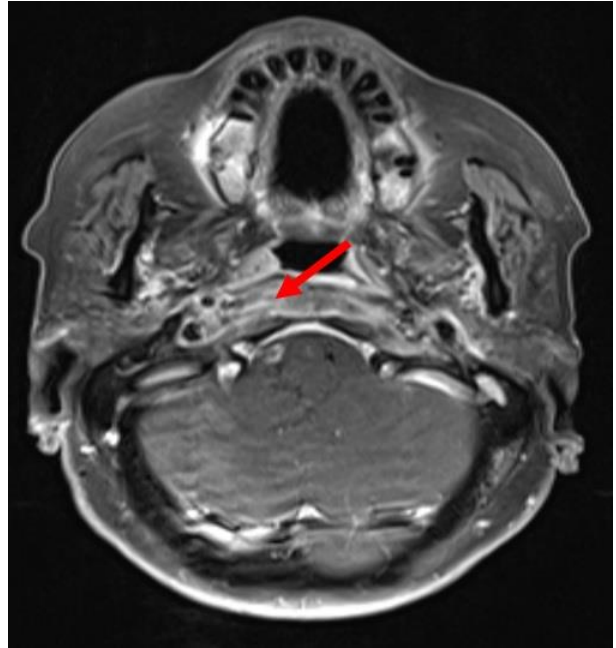
Nisan 2016'da öksürük yakınması üzerine çekilen akciğer grafisinde, sağda santral kitleyle uyumlu görünüm izlenmiş. Pnömoni düşünülerek ampirik olarak başlanan ampicilin-sulbaktam antibiyoterapisinden fayda görmemiş. Toraksa yönelik çekilen bilgisayarlı tomografik anjiyografide sağ akciğerde en geniş boyutları 7.7x7x5.5 cm ölçülen, nekrotik iç yapıda lezyon saptanmış. Ultrason eşliğinde yapılan transtorasik ince iğne aspirasyon biyopsisi ile alınan doku örneğinin patolojisi benign olarak değerlendirilmiş ve alınan doku örneğinin bakteriyoloji kültüründe üreme olmamış. Bronkoskopide endobronşiyal lezyon izlenmemiş. Bronkoskopide alınan aspirasyon örneklerinin patolojisi benign saptanmış ve örneklerin kültürlerinde üreme olmamış. İmmün serolojisinde bakılan anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (ANCA) testlerinden sitoplazmik anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (c-ANCA):1/40, proteinaz III anti-nötrofilik sitoplazmik antikor (PR 3-ANCA) :3+, anti-PR3:78 RU/mL (<20 RU/mL) saptanmış. Tekrarlanan maksillofasiyal bilgisayarlı tomografide (BT) maksiller ve sfenoid sinüzit bulguları, nazal mukozaya ve konkalarda ülserasyon ve kontrastlanmalar raporlanmıştır. Toraks manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyonun nekrotizan vaskülit ile uyumlu olabileceği belirtilmiştir. Spot idrarda 950 mg/g proteinüri nedeniyle yapılan böbrek biyopsisinde fokal segmental nekrotizan/sklerotik glomerülonerit (FSGS) saptanmıştır. Bu sonuçlarla kliniğimize danışılan hasta, tekrarlayan ve tedaviden fayda görmeyen üst solunum yolu bulguları, akciğerde nekrotik kitle, proteinüri nedeni ile yapılan böbrek biyopsisinde FSGS saptanması ve immün serolojisinde c-ANCA ve PR-3 ANCA pozitiflikleri olması nedeni ile granülomatöz polianjit tanısı ile kliniğimize yatırıldı.

Kliniğimize yatışında bakılan kan tetkiklerinde lökosit: $12.08 \times 10^3/\mu\text{L}$, kronik hastalık anemisi ile uyumlu olarak hemoglobin (Hb): 9.8 g/dL, trombosit: $514 \times 10^3/\mu\text{L}$, AST: 14 U/L, ALT: 11 U/L, kreatinin: 0.41 mg/dL, üre: 29 mg/dL, total protein: 7.6 g/dL, albümin: 3.6 g/dL, ESH: 102, CRP: 6.71 mg/dL, prokalsitonin: 0.07 $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Tam idrar tetkikinde anormallik yoktu. Serolojik testlerinde HbsAg (kalitatif): negatif, anti-HCV ve anti-HIV negatif, anti-Hbs: 306.29 mIU/mL saptandı. Hastaya beş gün süreyle 1 g/gün *pulse* metilprednizolon uygulandı, 48 mg/gün dozunda tedavisi idame edildi. 1 g siklofosfamid verildi. Trimetoprim sulfometaksazol profilaksisi başlanıp, diğer tedavi randevuları düzenlenerek taburcu edildi.

Mayıs-Temmuz 2016 arasında 3 g siklofosfamid verildi. Son doz siklofosfamidden 15 gün sonra kulak arkası ve inguinal bölgede derin, ülser, yer yer üzeri

beyaz membran ile kaplı lezyonlar saptandı. Lökopeni de gelişen hasta, aktivasyon ve/veya enfeksiyon kuşkusu ile yatırıldı. Lezyon biyopsi materyallerinin kültüründe *Pseudomonas aeruginosa* saptandı. Doku biyopsisi "pyoderma gangrenozum" ön tanısını destekler şekilde raporlandı. *Pseudomonas* sepsisine sekonder geliştiği düşünüldü. 2 hafta boyunca meropenem 3 g/gün antibiyoterapisi sonrası lezyonları geriledi. Total proteini 6.7 g/dL, albümin 3.7 g/dL, globülin 3 g/dL, immün globulin (Ig) G: 952 mg/dL, IgA: 162 m/dL, IgM: 142 m/dL olarak normal saptanan hastaya siklofosfamid sonrası enfeksiyon gelişmesi nedeni ile rituksimab 375 mg/m²/hafta tedavisinin başlanması planlandı.

Ekim 2016'da 3 doz rituksimab alan hastada; yutma güçlüğü, bilateral fasiyal paralizisi, yüzü de içine alan sağ hemi-hipoestezi gelişti. Kontrastlı nazofarinks MRG tetkikinde prevertebral alanda ve sağ parafarengeal alanda komşu klivus ve petroz apeks düzeyinde granülomatöz polianjit hastalığının tutulumunu destekler nitelikte sinyal değişiklikleri ve kontrast tutulumu izlendi (Şekil-1).



Şekil-1. Postkontrast T1A aksiyel nazofarinks MRG görüntüde prevertebral kaslarda kontrast tutulumu ve sağ parafarengeal yağlı alanda obliterasyon ve kontrast tutulumu izlenmekte (ok).

Olası kafa tabanı osteomyeliti açısından kemik sintigrafisi çekildi. İskelet sisteminde radyofarmasötik dağılım normal sınırlarda saptanmış olup, osteomyelit lehine bulgu izlenmedi. KBB konseyinde de değerlendirilen hastaya tanı netleşmesi açısından nazofaringeal biyopsi yapılması kararı alındı.

Nazofarinks biyopsisinde vaskülitik veya granülatöz lezyon saptanmadı. Leptomeningial tutulumu yönelik gönderilen beyin omurilik sıvısı (BOS) örnekleri normal saptandı.

Hastaya olası enfeksiyöz nedenler için meropenem 3x2 g/gün, linezolid 1200 mg/gün başlandı. 14 günlük antibiyoterapiden yanıt alınamaması, bakılan kan, idrar, balgam ve BOS kültürlerinde üreme olmaması ve görüntüleme tetkiklerinde granülatöz polianjiit aktivasyonu ile uyumlu olabilecek sinyal değişiklikleri bulunması nedeni ile nörolojik bulgular vaskülit ile ilişkilendirildi. Hasta 5 seans plazmafereze alındı. Hastaya 5 gün 1000 mg/gün metilprednizolon uygulandı. Genel durumu düzelen, CRP yüksekliği (9.99 mg/dL) dışında laboratuvarı normal olan, kontrol akciğer grafisinde kitlesi regrese olan hasta taburcu edildi.

On gün sonra baş ağrısı ve senkop nedeni ile başvurdu. Kranial BT'de progresse hidrosefali bulguları, batın BT'de pararenal dokuda inflamasyon saptandı. Granülatöz polianjiit atağı ve sepsis düşünülerek yatırıldı. Yatışında bakılan laboratuvar testlerinde lökosit: $14.75 \times 10^3/\mu\text{L}$, Hb:10.6 g/dL, trombosit: $385 \times 10^3/\mu\text{L}$, AST: 6 U/L, ALT: 12 U/L, üre: 47 mg/dL, kreatinin: 1.01 mg/dL, total protein: 5.3 g/dL, albümin: 2.7 g/dL, globülin: 2.6 g/dL, ESH: 100 mm/saat, CRP:23.77 mg/dL, prokalsitonin:1.17 $\mu\text{g/L}$ olarak saptandı. Beş seans plazmaferez ve 5 gün süre ile 400 mg/kg/gün intravenöz immungobulin (IVIG) uygulandı.

Baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, ense sertliği nedeniyle yapılan kranial MRG'de bilateral lateral ventrikül posteriorunda difüzyon kısıtlılığı ve seviyelenme gösteren enfekte materyale ait görünüm saptandı. BOS'ta direkt bakıda >1000 lökosit, protein 198 g/dL, glukoz 45 mg/dL bulundu. BOS'ta ve kanda bakılan sitomegalovirüs deoksiribo nükleik asit (CMV-DNA) pozitif (CMV DNA PCR ile 7400). CMV enfeksiyonuna yönelik gansiklovir başlandı. Kan ve idrar kültürlerinde *Pseudomonas aeruginosa*, katater ucunda maya üredi. Hastaya 3x2 g/gün meropenem, 1200 mg/gün linezolid, 400 mg/gün flukonazol, 800 mg/gün gansiklovir verildi. İzlemede trombositopeni gelişen hastanın linezolid tedavisi daptomisin (500 mg/gün) ile değiştirildi. Hemodinamisi bozulan hastaya destek tedavi uygulandı. Genel durumu bozulan hasta yatışının 14. gününde sepsise bağlı ex oldu.

Hastanın yasal vasisinden tıbbi verilerinin yayınlanabileceğine ilişkin yazılı onam belgesi alındı.

Tartışma

Granülatöz polianjiit yaşamı tehdit edici ciddi bir hastalıktır. Klinik seyrinde üst hava yolları ve akciğerin

nekrotizan granülatöz lezyonları, genellikle fokal segmental nekrotizan glomerülofrit ve diğer organ patolojilerine de neden olan yaygın bir vaskülit ile karakterizedir (9). İmmünsüpresif tedavi ile prognoz iyileşme göstermiştir, fakat tedavi ile ilişkili komorbiditeler endişe olarak kalmaya devam etmektedir (6). Granülatöz polianjiit tanılı hastanın izleminde hastalığın doğasına veya tedaviye bağlı olarak enfeksiyon riski artmaktadır (7).

Olgumuzda siklofosamid tedavisi sonrası cildinde döküntüler ve lökopeni gelişmiştir. Döküntülerin hastalığa bağlı ya da enfeksiyona sekonder olup olmadığı klinik bulgular ile net olarak anlaşılamamıştır. Döküntülerden alınan biyopsi materyallerinin kültüründe *pseudomonas aeruginosa* saptanmıştır ve enfeksiyona yönelik tedavi uygulanmıştır. Antibiyoterapi sonrası döküntülerinde gerileme olan ve kliniğinde düzelmeye görülen hastada ön planda enfeksiyona bağlı bu klinik tablonun geliştiği düşünülmüştür.

AAV'de akut faz yanıtı yükseklikleri ve ateş hastalık aktivasyonlarında, enfeksiyonlarda ve eşlik edebilen malignitelere görülebilmektedir. Bizim olgumuzda da başlangıçtan ex olana kadar akut faz yanıtları yüksek saptanmış olup, klinik olarak bunların ayrımının yapılabilmesi zorlaşmaktadır. Hastalık aktivasyonu, enfeksiyon ve malignite ayrımı için pozitron emisyon tomografisi (PET) ve BT birleşimi ile ayrım yapabileceğini gösteren çalışmalar olmakla beraber klinik uygulaması çok kolay değildir (7).

İzlemede gelişen nörolojik bulgular nedeniyle çekilen kranial MRG'de leptomeningeal tutulum düşündürecek sinyal değişiklikleri saptanmıştır. İlk olarak enfeksiyon ekarte edilemediği için buna yönelik ampirik anitbiyoterapi verilmiştir. Hastanın kliniğinde belirgin iyileşme olmaması üzerine hastalık aktivasyonu düşünülerek immünsüpresif tedavi başlanmış ve klinik olarak düzelmeye görülmüştür.

Enfeksiyon gelişimi için risk faktörleri; indüksiyon tedavisinin agresifliği, steroidlere kümülatif maruz kalma, diyalize bağımlılık gösteren böbrek fonksiyonlarında bozulma ile birlikte yaşlılıktır. Akciğer tutulumu olan granülatöz polianjiitli hastalarda büyük kaviteler de mantar enfeksiyonlarına zemin hazırlayan kritik bir durumdur (8,10).

Olgumuzun 15 yıldır kontrol altında olan esansiyel hipertansiyonu ve 15 yıldır oral anti diyabetiklerle regüle olan tip 2 diabetes mellitusu dışında ek hastalığı yoktu ve renal fonksiyonları normaldi. Beş gün 1 g pulse steroid tedavisi alıp indüksiyon tedavisi başlandıktan kısa bir süre sonra enfeksiyon nedeni ile uzun süre kliniğimizde yatarak izlendi. Antibiyoterapi ve IVIG tedavileri enfeksiyon için verildi. BOS'ta ve

kanda saptanan CMV'e, kan ve idrar kültürlerinde üreyen *pseudomonas aeruginosa*'ya ve katater ucunda üreyen mayaya bağlı gelişen sepsis nedeniyle ex oldu.

AAV'de tanıdan sonraki ilk yılda ölümün en sık nedeni enfeksiyonlardır (6). AAV tanılı hastaların %20-60'da enfeksiyon görülmektedir (4,5). Çalışmalarda enfeksiyonların tespiti için standardizasyon olmadığı için farklı sonuçlar bildirilmektedir (8). Vasculitis Damage Index (VDI) AAV'li hastalarda enfeksiyonları değerlendirirken, başlangıçta olan yüksek değerler veya zamanla değerlerin fazla olması önemli olabilmektedir. Bizim olgumuzda başlangıçta ve takipte VDI hesaplanmamıştır. Bununla birlikte, bu çalışmalarda bazal VDI veya VDI'nın zaman içindeki

değişimlerinin potansiyel korelasyonlarını gözlemleyen analizler yapılmamıştır (8).

Sonuç olarak, granülomatöz polianjiit tanılı hastalarda enfeksiyon her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalığın seyrinde aktivasyon ya da enfeksiyon ayırımında; laboratuvar yöntemleri, radyolojik incelemeler, patolojik örneklemeler yardımcı olabilmekle beraber her zaman kesin ayırım yapılamamaktadır. Bu olguyu sunmaktaki amacımız da buna dikkat çekmektir. Sistemik vaskülit tedavisindeki enfeksiyonlar hakkında bilgi birikimi devam etmektedir. Tedavi stratejilerindeki değişikliğe rağmen enfeksiyonlar morbidite ve mortaliteyi etkileyen önemli bir husustur.

Kaynaklar

1. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DG. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010;36(3):447-61.
2. Walton EW. Giant-cell granuloma of the respiratory tract (Wegener's granulomatosis). *Br Med J* 1958;2(5091):265-70.
3. Schonermarck U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2014;10(1):25-36.
4. Holle JU, Gross WL, Latza U, Nolle B, et al. Improved outcome in 445 patients with Wegener's granulomatosis in a German vasculitis center over four decades. *Arthritis Rheum* 2011;63(1):257-66.
5. Cartin-Ceba R, Golbin JM, Keogh KA, et al. Rituximab for remission induction and maintenance in refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): Ten-year experience at a single center. *Arthritis Rheum* 2012;64(11):3770-8.
6. Flossmann O, Berden A, de Groot K, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2011;70(3):488-94.
7. Fray EC, Hess S, Gerke O, Lastrup H. 18F-fluoro-deoxy-glucose positron emission tomography combined with computed tomography can reliably rule-out infection and cancer in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis suspected of disease relapse. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(30):e7613.
8. Kronbichler A, Jayne DR, Mayer G. Frequency, risk factors and prophylaxis of infection in ANCA-associated vasculitis. *Eur J Clin Invest* 2015;45(3):346-68.
9. 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(5):658-63.
10. Weidanz F, Day CJ, Hewins P, Savage CO, Harper L. Recurrences and infections during continuous immunosuppressive therapy after beginning dialysis in ANCA-associated vasculitis. *Am J Kidney Dis* 2007;50(1):36-46.