

# Wegener Granülomatozlu Olguda Böbrek Nakli Sonrası Erken Dönemde Polimikrobiale Enfeksiyonlar

## *Polymicrobial Infections in the Early Period of Kidney Transplantation in a Case with Wegener's Granulomatosis*

### ÖZ

Wegener granülomatozu (WG) özellikle üst solunum yolları, akciğer ve böbrekleri tutan nekrotizan granülomatoz vaskülitte yol açan bir hastalıktır. WG'ya bağlı renal yetmezlik tanısı ile hemodiyaliz tedavisi alan 43 yaşında erkek hastaya canlı donörden renal transplantasyon uygulandı. Postop 4. günde pulmoner infiltrasyon saptanması üzerine akciğer enfeksiyonu ve sepsis tanılarıyla antibiyoterapi başlandı. Takiplerinde entübe edilen hastaya renal işlevlerinin de bozulmasıyla diyaliz tedavisi başlandı. Ekstübe olduktan sonra non-invaziv mekanik ventilatör (BİPAP) tedavisi başlandı. Takiplerinde graft ve solunum işlevleri düzeldi. Transplantasyon öncesi hastanede uzun yatış öyküsü, WG varlığı ve immünyüpresyonun kolaylaştırdığı sistemik komplikasyonlara ve solunum yetmezliğine neden olan dirençli hastane enfeksiyonu multidisipliner yaklaşımla başarıyla tedavi edildi.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Wegener granülomatozu, Solunum yetersizliği, Enfeksiyon

### ABSTRACT

Wegener's granulomatosis (WG) is a disorder that causes necrotizing granulomatosis vasculitis particularly of the upper respiratory tract, lung and kidney. A 43-year-old male who had been treated with hemodialysis because of renal insufficiency due to WG underwent live donor renal transplantation. Pulmonary infiltrates were detected on the postoperative 4th day and antibiotic therapy was started with a diagnosis of sepsis and pulmonary infection. Dialysis treatment was also started due to the degradation of renal function for the patient who was intubated during follow-up. Non-invasive mechanical ventilation (BiPAP) treatment was started after extubation. The graft and respiratory function improved during clinical follow-up. Resistant hospital infections, causing respiratory failure and systemic complications, were facilitated by a long history of hospitalization before transplantation, the presence of WG and immunosuppression and were successfully treated with a multidisciplinary approach.

**KEY WORDS:** Wegener granulomatosis, Respiratory failure, Infection

### GİRİŞ

Son dönem böbrek yetmezliğinde en seçkin tedavi yöntemi renal transplantasyondur (RT). RT'un genel başarısında operasyon sonrası erken dönemde karşılaşılan komplikasyonlar ve bunlara bağlı gelişen graft işlev bozuklukları önemlidir. Wegener granülomatozu (WG) özellikle üst solunum yolları, akciğer ve böbrekleri tutan nekrotizan granülomatoz vaskülitte yol açan bir hastalıktır (1). RT sonrasında gelişen akciğer enfeksiyonları bu hastalarda greft reddine neden olabilir.

Burada RT sonrası erken dönemde, akciğer enfeksiyonu ve graft işlev bozuklukluğu gelişen WG'lu bir alıcının klinik seyri ve tedavisi sunuldu.

### OLGU

Şubat 2004'de WG tanısı konulan ve Mart 2004'den beri renal tutulumu bağlı son dönem böbrek yetmezliği tanısı ile hemodiyaliz tedavisi alan 43 yaşında erkek hastada, tanı anında c-ANCA pozitif idi. Prednizolon 10 mg/gün, trimetoprim-

**Funda COŞKUN<sup>1</sup>**

**Sıtkı DİZDAR<sup>2</sup>**

**Alpaslan ERSOY<sup>3</sup>**

**Efnan ŞENTÜRK<sup>2</sup>**

**Emel ASLAN<sup>4</sup>**

**Halis AKALIN<sup>4</sup>**

**Ercüment EGE<sup>1</sup>**

- 1 Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
- 2 Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye
- 3 Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji Bilim Dalı, Bursa, Türkiye
- 4 Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Geliş Tarihi : 01.07.2010

Kabul Tarihi : 06.09.2010

Yazışma Adresi:

**Funda COŞKUN**

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

Tel : 0 224 295 09 22

Faks : 0 224 442 87 44

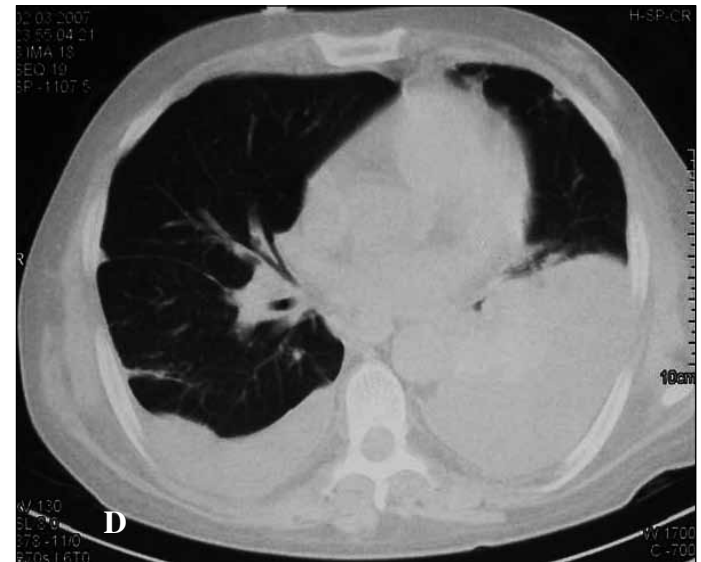
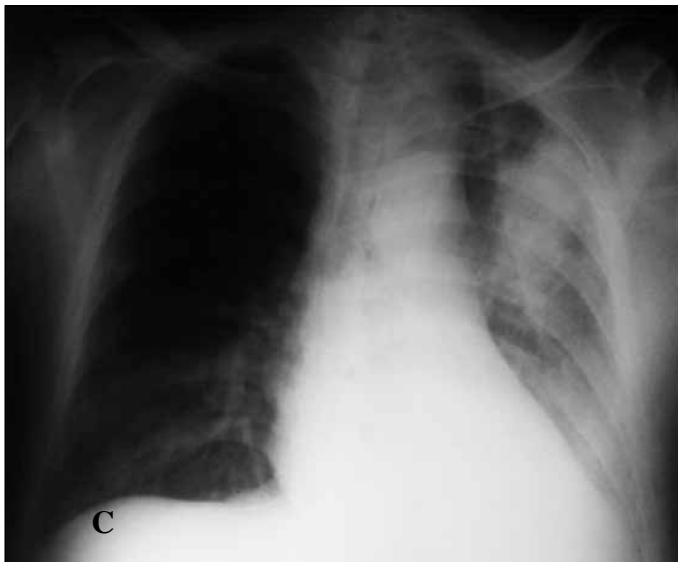
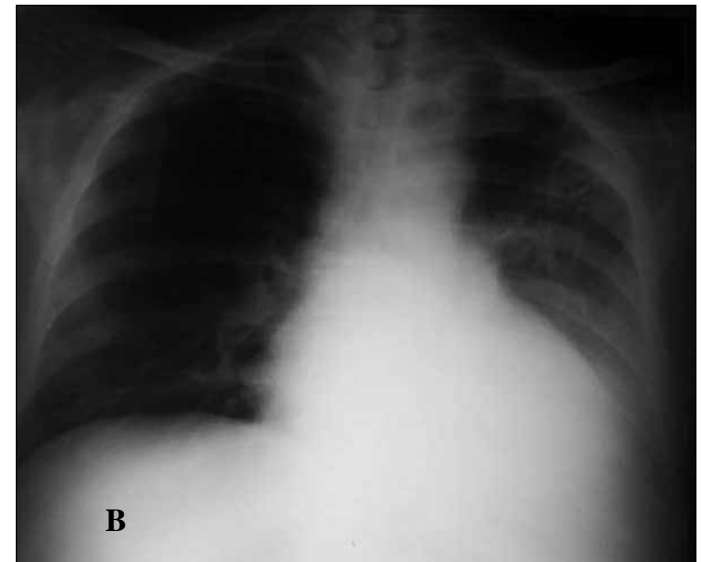
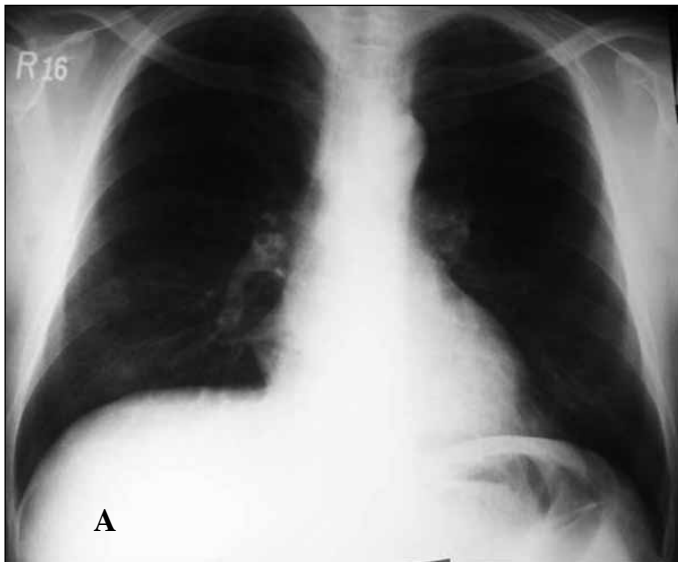
Gsm : 0 533 250 00 99

E-posta : fundacoskun@gmail.com

sulfometaksazol (TMP-SMZ, 80 mg / 400 mg) ve azatiyoprin 100 mg/gün tedavisi ile WG'ü remisyonda olan hastaya canlı donörden 8.2.2007 tarihinde başarılı bir RT yapıldı. RT öncesi üst solunum yollarında sinüzit görünümü dışında akciğer grafisinde patolojik bir bulgu yoktu (Şekil 1A). İmmünsupresif tedavi basiliksimab, prednizolon, mikofenolat mofetil ve takrolimustan oluşmaktaydı.

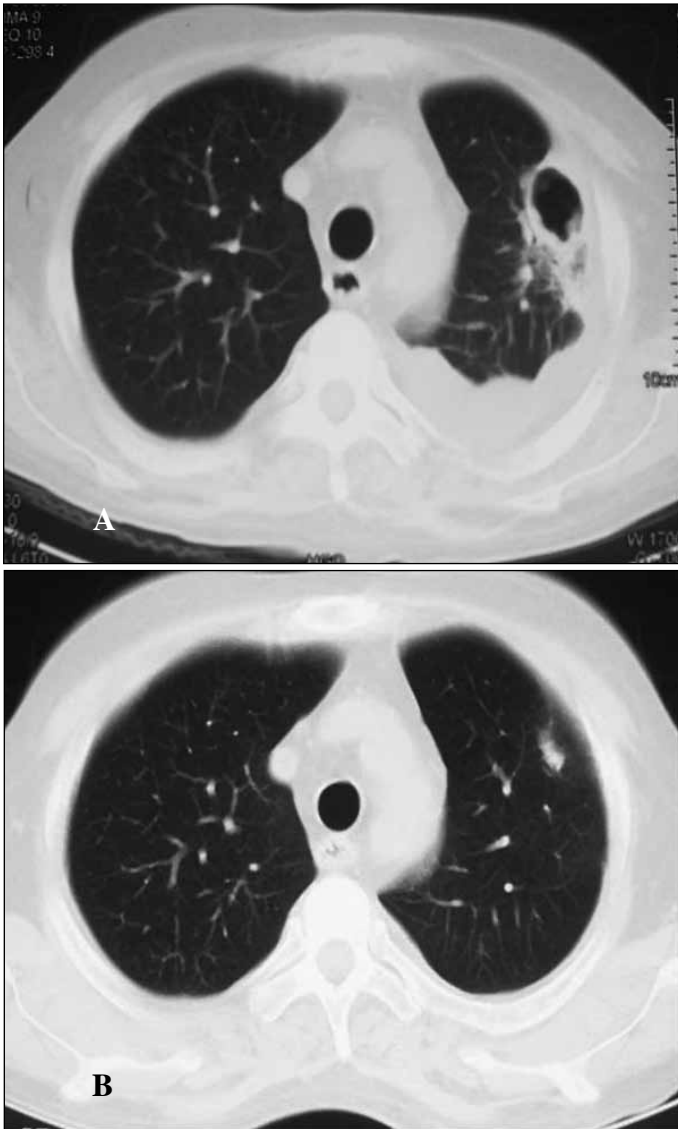
Postoperatif 4. günde ateş yüksekliği (38,8°C) ve lökopeni (1600/mm<sup>3</sup>) gelişmesi üzerine yapılan fizik muayenesinde bilateral ince raller duyulan hastanın postero-anterior akciğer grafisinde sağ parakardiyak alanda 5x6 cm çapında heterojen dansite artışı ve sol sinüsten alt zona ulaşan havalanma azlığı saptandı (Şekil 1B). Bu dönemde serum kreatinini 2,7 mg/dL, CRP 17,5 mg/dL ve prokalsitonin 38,7 ng/mL idi. Pnömozeptis tanısıyla meropenem ve teikoplanin başlandı. Klinik bulguları

kötüleşen hastanın gövdesinin sol yarısında selülit gelişti ve aynı dönemde renal işlevlerinde bozulma oldu. Prednizolon dışındaki tedavisi kesildi. Takiplerinde hipoksi ve hipokarbi gelişmesi üzerine pnömonik konsolidasyon artışı nedeniyle TMP-SMZ, klaritromisin ve kaspofungin tedaviye eklendi. Hastada atrial fibrilasyon gelişmesi üzerine ekokardiyografi yapıldı. Özellik saptanmaması üzerine propofenon infüzyonu ile atrial fibrilasyon kontrol altına alındı. CRP (39.3 mg/dL), prokalsitonin (30.4 ng/mL) ve INR değerleri yükselen ve trombositopeni oluşan hastada hipotansiyon gelişti. Taze donmuş plazma ve trombosit desteği ve pozitif inotrop tedavi uygulandı. Postop 7. günde akciğer bulgularında ilerleme (Şekil 1C) olması nedeniyle antibiyoterapisinde TMP-SMZ, klaritromisin tedavisi kesilerek sefaperazon+sulbaktam, doksisiklin ve rifampisin değişikliği yapıldı. Hasta postop 8. günde diyalize alındı. Kan, balgam



**Şekil 1:** (A) Olgunun transplantasyon öncesi, (B) sonrası 4. gün, (C) 7. gün, çekilen postero-anterior akciğer grafisi ve (D) toraks tomografisi.

ve yara kültürlerinde sadece kolistine duyarlı *Acinetobacter baumannii* üremesi saptanan hastaya diyaliz sonrası 1 milyon ünite kolistin tedavisi başlandı. İki gün boyunca 10 gr/gün dozunda intravenöz immunglobulin desteği yapıldı. Anürik olan hastanın diyalizine günlük devam edildi. Kanama eğilimi olan hastada hemoptizi gelişince traneksamik asit eklendi. Postop. 10. gününde laboratuvar bulguları; lökosit 6800 /mm<sup>3</sup>, hemoglobin 7.1 g/dL, trombosit 20.000 /mm<sup>3</sup>, INR 3.7, protrombin zamanı 144 saniye, serum kreatinini 2.6 mg/dL ve kan gazı analizinde pH 7.35, pO<sub>2</sub> 42.8 mm Hg, pCO<sub>2</sub> 88.7 mm Hg, HCO<sub>3</sub> 22.8 mEq/L idi. Hiperkarbi nedeniyle hasta entübe edilerek mekanik ventilatöre bağlandı. Antibiyoterapisi günlük meropenem 3 gr, teikoplanin 400 mg, kaspofungin 50 mg, sefaperazon 4 gr ve kolistin 1 milyon ünite olarak devam etti. Tedavi sonrasında



Şekil 2: (A) Olgunun transplantasyon sonrası 35. gün çekilen kaviter lezyonlu ve (B) tedavi sonrasında kaviter lezyonun tama yakın kaybolduğunu gösteren toraks tomografisi.

CRP ve prokalsitonin değerlerinde belirgin düşme, kontrol kültürlerinde de üreme olmaması nedeniyle meropenem tedavisi kesildi. Postop 15. ve entübasyonun 5. gününde spontan solunumunun olması üzerine önce T-Tüpe bağlanan hasta 1 gün sonra ekstübe edildi. Hiperkarbisi olan hastaya bilevel pozitif hava yolu basıncı (BİPAP) tedavisi başlandı. Postop 18. gün çekilen renal sintigrafisi akut tubuler nekroz ile uyumluydu. Toraks tomografisinde bilateral pleural efüzyon, solda efüzyon komşuluğunda ateletazi ve hava bronkogramları içeren konsolidasyon alanları izlendi (Şekil 1D). Plevral efüzyondan örnek alınarak incelendiğinde eksüdatif vasıfta sıvısının olduğu saptandı. Parapnömonik efüzyon olarak değerlendirildi. Postop. 22. gün bütün antibiyoterapisi kesilerek postop 25. günde immünesupresif tedavi, günlük prednizolon 35 mg ve takrolimus 1 mg olarak tekrar düzenlendi. Greft işlevi düzelen hastanın 5. haftada diyalizi sonlandırıldı. Postop 31. gün hastanın balgam kültüründe *klebsiella*, *enterobakter*, *stentrophomonas* üremesi olması ve akciğer grafisinde infiltratif görünümünün devam etmesi nedeniyle tekrar piperasilin+tazobaktam, levofloksasin, TMP-SMZ tedavisi başlandı. 35. günde radyolojik ilerleme olması nedeniyle piperasilin+tazobaktam kesilerek meropenem tedavisi tekrar başlandı. İzlemlerinde akciğer grafi bulgularında tama yakın düzelme sağlandı. 43. gün tüm antibiyoterapisi kesildi. Ancak toraks tomografisinde sol akciğer üst lob kesiminde çevresinde buzlu cam görünümü ve konsolidasyon olan kaviter oluşum (Şekil 2A) ve sol pleural aralıkta en kalın olduğu yerde 7 cm ölçülen pleural sıvı vardı. Hastaya bronkoalveolar lavaj (BAL) yapıldı. BAL örneğinde gram (+) ve gram (-) üremeleri (*Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*) olması üzerine yeniden teikoplanin ve meropenem tedavisi postop 51. günde başlandı. İdrar sedimentinde bol mantar görülünce flukonazol 200 mg/gün tedaviye eklendi. Postop. 53. gün antibiyograma uygun olarak meropenem kesilerek sefaperazon+sulbaktam başlandı. Profilaktik olarak TMP-SMZ eklendi. Hastanın CRP değeri 1,6 gr/dL, prokalsitonini <0,1 mg/mL idi. Galaktomannan 3 kez olumsuzdu. Postop 67. günde toraks tomografisinde daha önceden var olan kavitenin küçüldüğü tespit edildi (Şekil 2B). Serum kreatinin düzeyi 1,3 mg/dL idi. Günlük egzersiz programı ile mobilize olan hasta amoksisilin+klavulonat ve TMP-SMZ'den oluşan oral antibiyoterapi ile postop, 72. günde taburcu edildi. Postop, 3. yılında olan hastanın izleminde WG hastalığına ait bulgu gelişmedi ve c-ANCA olumsuzdu.

### TARTIŞMA

WG, üst ve alt solunum yolları ile böbreği tutabilen, multisistemik granülomatoz vaskülitte karakterize bir hastalıktır (2-4). Sınırlı tipte üst solunum yolları ve akciğerler tutulurken yaygın tipte ise böbrek tutulumu ve sistemik vaskülit bulguları vardır (2,3). WG'de pulmoner tutulum yaklaşık %70 oranında bildirilmektedir (3). Tipik olarak akciğeri etkileyen vaskülitler içinde WG %10 oranıyla en sık görülen vaskülit tablosudur ve granülomatoz inflamasyona eşlik eder (2). WG'de tanı anında olguların yalnız %20'sinde böbrek tutulumu görülürken hastalığın

seyri sırasında bu oranın %80'lere çıktığı bildirilmektedir (2-4). Günümüzde standart tedavi siklofosamid ve prednizolondur. Bu tedaviye ek olarak *S. aureus* kolonizasyonunu ve nüksleri önlemek amacıyla TMP-SMZ önerilmektedir.

WG'de son dönem renal yetmezlik geliştiği zaman RT birçok hasta için son seçenektir. RT'dan sonra gelişen enfeksiyonlar belirgin mortalite ve morbiditeye neden olurlar. İmmüsupresyonun derecesi, konak faktörleri ve nakil sonrası geçen süre ile ilişkili olarak bakteriyel, fungal, viral ve parazitik bir çok enfeksiyon gelişir (7,10). Linares ve ark. (9) 416 RT alıcısında 3 yıllık takip sürecinde sık gelişen çok dirençli enfeksiyon etkenlerini bildirmişlerdir (33 *Escherichia coli*, 15 *Klebsiella spp*, 8 *Citrobacter spp*, 5 *Enterobacter spp*, 2 *Morganella morganii*, 16 *Pseudomonas aeruginosa*, 2 *Acinetobacter baumannii*, 9 *Enterococcus spp* ve 2 metisiline dirençli *S.aureus*). Olgumuzda immüsupresyonun ilk bir ayı içinde enfeksiyon tablosu gelişti. Bu dönemde hastane enfeksiyonları daha sık görülmektedir. Olgumuzda da ciddi hastane enfeksiyonuna neden olan bir etken olan *Acinetobacter baumannii* izole edildi. Çok fatal seyirli bu dirençli enfeksiyon, uygun tedavi tercihleri ile tedavi edilebildi. İspanya'da 3926 RT alıcısında yapılan bir çalışma, multirezistan non fermentatif gram olumsuz bakterilerle bakteriyemi oluşan olgularda istatistiksel olarak anlamlı oranda kötü prognoz bildirmiştir (11).

Akciğer enfeksiyonlarında en değerli tanı yöntemlerinden biri, bronkoskopik olarak alınan örneklerin incelenmesidir. Diffüz infiltrasyonlarda Pneumocystis pnömonisini ve pulmoner hemorajiyi %80-95 oranında ayırt ettirirler. İnvazif fungal hastalıklarda BAL'ın özgülüğü balgam kültürleri gibi değişkendir (12). Retrospektif bir çalışmada 5 yıl boyunca 142 bağışıklığı baskılanmış hastaya yapılan 157 işlemde transbronşial biyopsinin (TBB) ve BAL'ın tanısal değeri ve emniyeti karşılaştırılmıştır (13). Bu çalışmadaki 27 RT alıcısına yapılan 33 bronkoskopik inceleme ile %60.6 oranında pneumocystis, tüberküloz, piyojenik ve fungal enfeksiyon, sitomegalovirus ve Kaposi sarkomu tanıları konulmuştur. TBB 19 olguda tanısal bulunmuş (%57.5) ve BAL ile karşılaştırıldığında ek olarak 11 olguda (%33,3) daha tanısal katkı sağlanmıştır. BAL ise 9 olguda tanıda yardımcı olmuştur (% 27.2) (13). Olgumuzda BAL örneğinde gram (+) ve gram (-) üremeleri saptanarak sonraki etkenler tedavi edilmiştir. Etkenin izole edilmesi etkene spesifik tedavinin başlanmasını sağlar, böylece mortalite ve morbidite oranları azalır. Tanıya sağladığı katkı nedeniyle, özellikle RT alıcılarında akciğer enfeksiyonunda etken izolasyonu için hastanın genel durumu çok bozulmadan BAL yapılmalıdır.

Olgumuzda genel durum bozukluğu ve akciğer enfeksiyonu sonrasında sık karşılaşılmayan hiperkarbi gelişmiş ve entübe edilmiştir. Sigara öyküsünün olması hiperkarbiyi açıklayabilir. Ekstübasyon sonrasında tekrar gelişen hiperkarbide uygulanan BİPAP tedavisi olgunun tekrar entübe olmasını engellemiştir. BİPAP tedavisinin başarısız olduğu durumlardan birisi artan sekresyonlar nedeniyle akciğer enfeksiyonudur. Fakat

olgumuzda bu riskli durum denenmekle birlikte başarılı olunmuş ve BİPAP tedavisi aşamalı olarak kesilerek hastada normal solunum sürdürülmüştür.

RT'un başarısı, greftin reddini engelleyecek yeterli immüsupresyon ile alıcıyı enfeksiyondan koruyacak yeterli düzeyde bağışıklığın sağlanması arasındaki dengeye bağlıdır (14). Cerrahi teknikte ve immüsupresif tedavide hızlı bir gelişme olmakla birlikte RT sonrası gelişen enfeksiyöz komplikasyonlar morbidite ve mortaliteyi hala ciddi bir şekilde etkilemektedir (15). Bu hastalarda hücresel bağışıklık bozulmuş olduğundan, solunum yolları enfeksiyonları, normal kişilere ve genel hastane hastalarına göre daha sık görülmektedir (14). Hastaların yaşının 40'ın üzerinde olması, hiperglisemi, lökopeni, azotemi gibi faktörler enfeksiyona zemin hazırlar (16). Nötropeni, bakteri ve mantar organizmalarının yaptığı enfeksiyonlar için önemli bir risk faktörüdür. RT alıcısında ölümle sonuçlanma olasılığı en yüksek enfeksiyon olan pnömonili hastalara yaklaşım iyi bilinmelidir (15). İmmüsupresif tedavi seçimi, RT sonrası WG relaps riskinde önemlidir (17). 350 WG'lu olgunun 4 yıl izlendiği prospektif bir çalışmada, PR3-ANCA pozitif ve akciğer tutulumlu olguların %77'sinde RT sonrası relaps saptanmıştır (18). İmmüsupresif tedavinin olası risk ve faydaları değerlendirilmelidir. İmmüsupresif tedavi relaps, rejeksiyon ve ciddi enfeksiyon risklerine karşı bir denge oluşturacak şekilde seçilmelidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda takrolimus ve mikofenolat mofetil tedavisi önerilmektedir (19).

Sonuç olarak RT öncesi hastanede uzun yatış öyküsü, WG varlığı ve immüsupresyonun kolaylaştırdığı, sistemik komplikasyonlar ve solunum yetmezliği ile sonuçlanabilen dirençli hastane enfeksiyonları multidisipliner yaklaşım ile başarıyla tedavi edilebilir.

## KAYNAKLAR

1. DeRemee RA: Pulmonary vasculitis. In: Fishman AP (ed). Fishman's pulmonary diseases and disorders. New-York: Mac-Graw-Hill Companies, 1998; 1357-1374
2. Rubin LJ: Pulmonary vasculitis and primary pulmonary hypertension. In: Murray JF, Nadel JA (eds). Textbook of Respiratory Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000; 1533-1556
3. DeRemee RA: Pulmonary vasculitis. In: Fishman AP (ed). Fishman's pulmonary diseases and disorders. New York: McGraw-Hill 1997; 1357-1374
4. Cotch MF, Hoffman GS, Yerg DE, Kaufman GI, Targonski P, Kaslow RA: The epidemiology of Wegener's granulomatosis: Estimates of the five-year period prevalence, annual mortality, geographic disease distribution from population-based data sources. Arthritis Rheum 1996; 39:87-92
5. Alatas F, Metintas M, Özkan R ve ark: Üç olgu nedeniyle Wegener granülomatozu. Tüberküloz ve Toraks Derg 2003; 51:440-445



6. Leavitt RY, Fauci AS, Bioch DA, Michel BA, Hunder GG, Arend WP, Calabrese LH, Fries JF, Lie JT, Lightfoot RW Jr: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1101-1107
7. Arslan H: Solid organ transplantasyonu ve enfeksiyonlar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2007; 3:87-96
8. Uzel S, Özüt H: Organ transplantasyonu sonrası görülen enfeksiyonlar ve tedavileri. *Klinik Derg* 1995; 8:104-108
9. Linares L, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, Esforzado N, Torregrosa V, Oppenheimer F, Campistol JM, Marco F, Moreno A: Epidemiology and outcomes of multiple antibiotic-resistant bacterial infection in renal transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39:2222-2224
10. Akalın H: Böbrek transplantasyonunda enfeksiyon komplikasyonları *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2:70-78
11. Moreno A, Cervera C, Gavalda J, Rovira M, de la Cámara R, Jarque I, Montejo M, de la Torre-Cisneros J, Miguel Cisneros J, Fortún J, López-Medrano F, Gurguí M, Muñoz P, Ramos A, Carratalá J: Bloodstream infections among transplant recipients: Results of a Nationwide Surveillance in Spain I. *Am J Transplant* 2007; 7:2579-2586
12. Arseven O: Tanısal algoritim: Ne, ne zaman? Uçan ES (ed). *Pnömoniler: Bir devin uyanışı*, İzmir: Saray Tıp Kitabevi 1996; 225-242
13. Cazzadori A, Perri GD, Todeschini G, Luzzati R, Boschiero L, Perona G, Concia E: Transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995; 107:101-106
14. Cohen J, Hopkin J, Kurtz J: Infectious complications after renal transplantation. In: Morris PJ (ed). *Kidney Transplantation: Principles and Practise*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988; 533-573
15. Ersoy A, Yavuz M, Güllülü M ve ark: Böbrek transplant alıcılarında akciğer enfeksiyonları. *Akciğer Arşivi* 2000; 1:48-56
16. Sever MŞ: Posttransplant dönemde gözlenen medikal komplikasyonlar. *Aktüel Tıp Dergisi* 1996; 1:57-61
17. Schewior L, Dragun D, Schaeffner E: The challenge of Wegener's granulomatosis after kidney transplantation. *Transpl Int* 2009; 22:503-505
18. Hogan SL, Falk RJ, Chin H, Cai J, Jennette CE, Jennette JC, Nachman PH: Predictors of relapse and treatment resistance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis. *Ann Intern Med* 2005; 143:621-631
19. Schmitt WH, Van Der Woude FJ: Organ transplantation in the vasculitides. *Curr Opin Rheumatol* 2003; 15:22-28