

Seronegatif Artropatili Böbrek Nakli Hastasında Metotreksat İntoksikasyonu ve Sistemik Herpes Simpleks Virusu İnfeksiyonu

Methotrexate Intoxication and Systemic Herpes Simplex Virus Infection in a Kidney Transplant Patient With Seronegative Arthropathy

Cihan Yeşil¹, İmran Sağlık², Ece Ulukal³, Ayça Gümüş³, Melike Cengiz⁴, Dilek Çolak², Filiz Günseren¹

¹Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

²Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

³Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

⁴Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Herpes simpleks virusu (HSV) 1 genellikle ağız çevresi ve yüzde lokal cilt infeksiyonuna neden olmaktadır. Ancak bazen, özellikle immün yetmezlikli kişilerde infeksiyon yaygın hale gelebilmekte ve daha ağır seyredabilmektedir. Metotreksat, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde başarıyla kullanılan antiproliferatif bir folik asid antagonistidir. Diğer yandan, metotreksat birçok ciddi toksisite ve yan etkiyle ilişkilidir. Bu yazıda ağız çevresinde belirgin olan ve tüm vücuda yayılan döküntüler ve ateş nedeniyle hastanemize başvuran, romatoid artrit nedeniyle metotreksat tedavisi alan, beş yıl önce böbrek nakli yapılmış 53 yaşında bir olgu sunulmuştur. Hastada HSV 1 viremişi saptanmış ve asiklovir tedavisiyle klinik tablosu hızlı şekilde düzelmiştir.

Klimik Dergisi 2016; 29(1): 43-6.

Anahtar Sözcükler: HSV viremişi, metotreksat, böbrek nakli.

Abstract

Herpes simplex virus (HSV) 1 commonly causes local skin infection around the mouth and face. However, infection may become widespread and can be more severe especially in people with immunodeficiency. Methotrexate is an antiproliferative and antifolate drug which is used successfully in the treatment of chronic inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis. On the other hand, it is associated with severe toxicity and side effects. In this article, a 53-year-old patient who applied to our hospital due to the rashes all over the body and apparent around the mouth, beside fever is presented. The patient who has been receiving methotrexate treatment because of rheumatoid arthritis had kidney transplantation five years ago. HSV 1 viremia was detected in the patient and the symptoms improved quickly with acyclovir. *Klimik Dergisi 2016; 29(1): 43-6.*

Key Words: HSV viremia, methotrexate, kidney transplantation.

Giriş

İnsan herpesvirusları arasında yer alan herpes simpleks virusu (HSV) 1 toplumda yaygındır ve aktif veya latent infeksiyonlara neden olmaktadır. Primer infeksiyon sırasında sinir sistemine yerleşerek kronik latent infeksiyon oluşturan virus zaman zaman aktive olarak, cilt veya mukozalarda tekrarlayan lezyonlara neden olmaktadır. Virus reaktivasyonunu yüksek ateş, ultraviyole ışınlar, menstrüasyon veya stres stimüle edebilir. HSV 1 genellikle ağız çevresi ve yüzde klasik veziküler ve/veya ülseratif lezyonlar yaparak herpetik stomatit, orolabiyal herpes ve keratit gibi lokal infeksiyonlara neden olur; ayrıca sporadik viral ensefalitin en sık nedenidir (1). İn-

fekte kişilerle temas, ortak eşyaların kullanımı, otoinokülasyon veya cinsel temas yoluyla bulaşabilir; farklı vücut alanlarında infeksiyonlara neden olabilir (2,3).

Metotreksat, sinoviyal hücre proliferasyonu ve inflamasyonun eklemlerde destrüksiyon yapmasıyla karakterize, otoimmün sistemik bir hastalık olan romatoid artrit tedavisinde ilk tercih edilen ilaçlardan biridir (4). Metotreksat bir dihidrofolat redüktaz enzim inhibitörüdür ve bu nedenle timidilat yapımını ve DNA sentezini azaltarak hızlı çoğalma özelliği olan dokuları özellikle kemik iliğini, oral mukoza ve gastrointestinal sistemi etkiler (5).

Bu yazıda ateş, boğaz ağrısı, ağız çevresinde belirgin olan ve tüm vücuda yayılan döküntüler nedeniyle has-

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Cihan Yeşil, Akdeniz Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

E-posta/E-mail: drcihanyesil@gmail.com

(Geliş / Received: 17 Ağustos / August 2015; Kabul / Accepted: 8 Mart / March 2016)

DOI: 10.5152/kd.2016.10



tanemize başvuran, romatoid artrit nedeniyle metotreksat kullanan ve böbrek nakli yapılmış 53 yaşında bir olgu sunulmuştur.

Olgu

Bir haftadır süren ateş ve boğaz ağrısı yakınmaları nedeniyle bir sağlık kuruluşunda takip edilen 53 yaşındaki erkek hasta, nötropeni gelişmesi üzerine hastanemize yönlendirilmiştir. Acil servise yaygın vücut ağrısı, halsizlik, bulantı kusma ve koyu yeşil dışkılama şikayetleriyle başvuran hastanın öyküsünden hipertansiyona bağlı kronik böbrek yetmezliği nedeniyle üç yıl uygulanan periton diyalizinin ardından beş yıl önce canlı vericiden böbrek nakli yapıldığı öğrenildi. Bir ay önce eklem şikayetlerinin olması üzerine yapılan klinik inceleme ve tetkikler sonucunda seronegatif romatoid artrit tanısı konarak metotreksat tedavisi başlanmıştır. Öyküsü derinleştirildiğinde, hastanın tedavi için başlanan metotreksatı önerilen dozdan (7.5 mg/hafta) daha yüksek dozda (7.5 mg/gün) kullandığı tespit edildi.

Hastanın klinik muayenesinde genel durum orta, oryante ve koopere, yüksek ateş (38.5°C) ve batın sağ alt kadranda hassasiyet saptandı. Ayrıca ağız içinde aftöz, yüzde krutlu akıntılı ve yer yer hemorajik lezyonları ve tüm vücutta yaygın purpurik döküntüleri olduğu gözlemlendi (Resim 1).

Yapılan laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 9.1 gr/dl, lökosit 200/mm³, trombosit 79 000/mm³, nötrofil 50/mm³, lenfosit 90/mm³, serum alanin aminotransferaz seviyesi 7 Ü/l, aspartat aminotransferaz 15 Ü/l olarak saptandı. Batın ultrasonografik incelenmesi nekrotizan enterokolit, tiflit lehine yorumlandı ve hasta bu açıdan takibe alındı.

Metotreksat tedavisi tamamen kesilerek kalsiyum folinat (50 mg/gün) (metotreksatın toksik etkisine antidot olarak kullanılan bir folik asid agonisti), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) (1×48 MU), meropenem, teikoplanin, metronidazol ve kaspofungin başlandı. Hastanın böbrek nakli sonrası immünomodülasyon için kullandığı mikofenolat mofetil, takrolimus ve kolşisin tedavisi kesildi; prednizolon dozu yükseltilecek (1×20 mg) verilmeye devam edildi. Ayrıca lezyonları için fusidik asid içeren kremle pansuman önerildi ve hasta takibe alındı.

Hastada solunum sıkıntısı, deliryum tablosu, hipotansiyon ve metabolik asidoz gelişmesi üzerine tedavinin beşinci gününde Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'ne alındı. YBÜ'de ateşi olan, C-reaktif protein (CRP) 32.1 mg/dl ve eritrosit sedimentasyon hızı 85 mm/saat olan hastadan kan kültürü alındı. Olası etkenler göz önünde bulundurularak tedavisine İV levofloksasin (1×750 mg) eklendi. Alınan kan kültüründe *Stenotrophomonas maltophilia* üremesi ve etkenin levofloksasine duyarlı olması üzerine tedaviye devam edildi. Bilgisayarlı tomografiyle, akciğer dokusunda amfizem ve atelektatik alanlar ve batında ileus saptanan hasta perforasyon açısından yakın takibe alındı. Lezyonlardan yapılan Tzanck yayması negatifti. Hastanın plazma (<500 kopya/ml) ve burun içindeki lezyonlarından alınan (>500 000 kopya/ml) örneklerinde HSV1 HSV2 VZV R-gene® (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) kitiyle yapılan "real time" polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testinde HSV 1 pozitif saptanması üzerine tedavisi tekrar düzenlenerek İV asiklovir (2×750 mg/gün) başlandı. YBÜ'de

solunum sıkıntısı, genel durumu ve laboratuvar bulguları düzelen ve cilt lezyonları gerileyen hasta 16. günde servise devredildi. Asiklovir tedavisi 14 güne tamamlanarak oral valasiklovir (3×1 gr/gün) tedavisine geçildi ve önerilerle taburcu edildi. Bir ay sonra kontrole geldiğinde hastanın cilt lezyonları tamamen iyileşmişti (Resim 2). Kan ve ağız içi sürüntü örneklerinde HSV DNA saptanmadı

İrdeleme

HSV infeksiyonları genellikle lokaldır ve sistemik bulgulara neden olmaz. Ancak yenidoğanlarda, immün yetmezlikli hastalarda veya gebelerde infeksiyon yayılarak viremiye ve sistemik bulgulara yol açabilir. Solid organ nakli olgularında tekrarlayan orofasiyal ve anogenital herpetik infeksiyonlar tanımlanmıştır ve disemine infeksiyon nadirdir. Solid organ nakli sonrasında rejeksiyon tedavisi uygulanması veya lökopeni gelişmesi immünosüpresyonu artırır ve infeksiyonun yaygın hale gelmesinde önemli bir risk faktörüdür (6). Bizim olgumuzda metotreksat intoksikasyonu ile birlikte lökopeni vardı. Ulaşılabildiği kadarıyla literatürde metotreksat intoksikasyonu ile birlikte HSV viremişi görülen bir olguya rastlanmamıştır.



Resim 1. Hastanın ağız, burun ve yüzündeki krutlu hemorajik lezyonlar.

Seronegatif alıcıya seropozitif vericiden solid organ nakli yapıldığında HSV primer infeksiyonu gelişebileceği gibi; alıcıda latent halde bulunan virusun replike olmasına bağlı reaktivasyon şeklinde de infeksiyon gelişebilir. Primer infeksiyonların nakilden kısa süre sonra gelişmeleri beklenir ve toplumdaki yüksek seropozitiflik nedeniyle infeksiyonların büyük bir kısmı reaktivasyon kabul edilir (7). Olgumuzun daha önceki HSV 1 serolojisini bilmememize rağmen, yapılan böbrek naklinin üzerinden uzun süre geçmiş olması nedeniyle, gelişen infeksiyonun reaktivasyona bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

İmmün yetmezlikli hastalarda görülen ciddi HSV infeksiyonlarında sıklıkla veziküler/ülseratif lezyonlar, ateş, lökopeni, trombositopeni ve hepatit, nadiren de mental değişiklikler, pnömoni ve hipotansiyon tanımlanmıştır (6). Bizim olgumuzda da benzer klinik bulgular ortaya çıkmıştır. Atipik seyirli HSV infeksiyonlarında tanı güçleşmekte ve gecikebilmektedir (2).

HSV tanısında PCR yöntemi duyarlı ve özgül bir yöntemdir ve birçok vücut örneğiyle test gerçekleştirilebilir. Veziküler lezyonların tanısında yaygın olarak kullanılan Tzanck yayması kolay uygulanır ve ucuzdur. Ancak duyarlılığı düşüktür ve HSV infeksiyonunun lezyonları herpes zoster lezyonlarından ayırt edilemez (6). Bizim olgumuzda PCR yöntemiyle doğru tanının sağlanması, uygun antiviral tedavinin başlanmasını ve tedavi başarısını sağlamıştır.



Resim 2. Hastanın tedavi sonrası yüz görünümü.

Romatoid artrit tedavisinde başlıca ilaçlardan biri olan metotreksat, ilacın tedavide kullanıldığı diğer hastalıklara göre nispeten düşük dozda uygulanmasına rağmen yan etkileri görülebilmektedir (4). Hematolojik toksisite, gastrointestinal mukozit, hepatotoksisite, pulmoner toksisite ve akut böbrek yetmezliği başlıca istenmeyen etkiler olup, ilacın kullanımını kısıtlayan en önemli faktörlerdir. Yapılan bir çalışmada, ortalama 36.5 ay metotreksat tedavisi alan romatoid artrit hastalarında %30.8 gastrointestinal, %18.5 hepatik, %8.9 kutanöz, %5.5 nörolojik ve %5.2 hematolojik toksisite saptanmıştır (5). Bazı olgularda metotreksat tedavisi sırasında, özellikle ilacın aşırı doz alımı sonrasında, cilt erozyonları ve ülserleri bildirilmiştir (8). Hastalarda pansitopeni açısından risk faktörleri olan dehidratasyon, yüksek ortalama eritrosit volümü düzeyi, hipoalbuminemi, haftalık yerine günlük metotreksat alımı, renal yetmezlik, düşük folat düzeyi, ileri yaş, infeksiyon, polifarmasi gibi durumlarda hematolojik toksisite gelişimi daha sık olmaktadır. Yüksek doz metotreksatın nefrotoksik etkisi de bildirilmektedir (9). Olgumuzda da ilaç yanıklıkla yüksek doz alınmıştır ve aynı zamanda birden fazla ilaç kullanılmaktadır. Ancak karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında ciddi bir bozulma saptanmamıştır.

Bağıışıklığı baskılanmış hastalarda birden fazla etkenle gelişen infeksiyonlar olabilir. Olgumuza febril nötropeni, tiftit ve septik şok nedeniyle geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi başlanmıştı. Sunulan klinik tablo, transplantasyon sonrası zaten almakta olduğu ve dozları düşük olan immünoşüpresiflerden ziyade yüksek doz metotreksat alımı sonrası geliştiğinden, tabloda metotreksat sorumlu tutulmuştur; ancak kümülatif bir etkinin olması da ihtimal dahilindedir.

Sonuç olarak solid organ nakli yapılan hastalarda nakilden uzun süre sonra gelişen infeksiyonlarda bile fırsatçı viral etkenler akılda tutulmalıdır. Bu hastalarda sekonder hastalıkların tedavisi için metotreksat gibi toksik etkileri olan ilaçlar uygulandığında hastaların iyi bilgilendirilmesi ve yakın takip edilmesi yarar sağlayacaktır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Corey L. Herpes simplex virus. *In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 6th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone, 2005; 1762-80.
2. Mancino P, Dalessandro M, Falasca K, Ucciferri C, Pizzigallo E, Vecchiet J. Acute urinary retention due to HSV-1: a case report. *Infesz Med.* 2009; 17(1): 38-40.
3. Öztürk S, Çetin C, Soylu A. İzotretinoin tedavisi sırasında gelişen herpes genitalis: olgu sunumu. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2009; 16 (4) 269-71.
4. Doan T, Massarotti E. Rheumatoid arthritis: an overview of new and emerging therapies. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45(7): 751-62. [\[CrossRef\]](#)
5. Romão VC, Lima A, Bernardes M, Canhão H, Fonseca JE. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? *Immunol Res.* 2014; 60(2-3): 289-310. [\[CrossRef\]](#)
6. Zuckerman RA, Limaye AP. Varicella zoster virus (VZV) and herpes simplex virus (HSV) in solid organ transplant patients. *Am J Transplant.* 2013; 13(Suppl. 3): 55-66; quiz 66. [\[CrossRef\]](#)

7. Setyapranata S, Holt SG, Wiggins KJ, *et al.* Renal allograft re-use and herpetic re-infection. *Nephrology (Carlton)*. 2015; 20(Suppl. 1): 17-21. [\[CrossRef\]](#)
8. Bhatnagar A, Verma R, Vasudevan B, Saraswat N. Acute methotrexate toxicity presenting as ulcers in plaques of psoriasis vulgaris. *Indian Dermatol Online J.* 2015; 6(3): 232-3. [\[CrossRef\]](#)
9. Santucci R, Levêque D, Kemmel V, *et al.* Severe intoxication with methotrexate possibly associated with concomitant use of proton pump inhibitors. *Anticancer Res.* 2010; 30(3): 963-5.