

İMMUNSÜPRESİF TEDAVİ ALAN OLGUDA MORTAL SEYREDEN STAPHYLOCOCCUS AUREUS PNÖMONİSİ

MORTAL STAPHYLOCOCCUS AUREUS PNEUMONIA IN A CASE WHO HAS IMMUNOSUPPRESSIVE TREATMENT

Pınar Yıldız GÜLHAN¹ **Aydanur EKİCİ**¹ **Mehmet EKİCİ**¹ **Mukadder KOÇAK**²

Kırıkkale üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kırıkkale

¹Gögüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Dermatoloji Anabilim Dalı

Anahtar sözcükler: Immunsupresif, Staphylococcus aureus, pnömoni, pemfigus

Key words: Immunosuppressive, Staphylococcus aureus, pneumonia, pemphigus

Geliş tarihi: 03 / 06 / 2012

Kabul tarihi: 01 / 08 / 2012

ÖZET

İmmunsupresif hastalar başta bakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere birçok enfeksiyona açık hale gelirler. İmmunsupresif hastaların önemli bir bölümünü de immun sistemi baskılayan ilaç kullananlar oluşturmaktadır. Bu hastalarda gelişen pnömoniler, hızlı ilerler ve yüksek mortaliteye sahiptir. Pemfigus vejetans tanısı ile üç ay boyunca immünsüpresif tedavi alan hastada gelişen ve mortal seyreden Staphylococcus aureus (S. aureus) pnömonisi olgusunu literatürler eşliğinde sunduk.

Pemfigus vejetans tanısı ile takip edilen ve immunsupresif tedavi alan 37 yaşında kadın hasta pnömoni nedeniyle kliniğimize yatırıldı ve sepsis sonucu hasta kaybedildi.

Hastamız immunsupresif tedavi almasına rağmen önerilen kontrollere gelmemiştir. Hasta ancak pnömoniye bağlı semptomlar ortaya çıktığında hastaneye başvurmuş fakat geç kalındığından hastada sepsis tablosu gelişmiş, yapılan agresif tedaviye rağmen hasta 4 saat içinde kaybedilmiştir. Olgumuzu sunmamızın amacı immunsupresif tedavi verilen hastaların takiplerinin düzenli yapılması sonucu ortaya ölümcül komplikasyonların çıkabileceğini göstermektir.

SUMMARY

The immunosuppressive patients are exposed to many infections, especially bacterial infections. A significant part of immunosuppressive patients consist of those who use medicine which suppresses immune system. Pneumonia which develops in these patients develops rapidly and causes high rate of mortality. We have presented the case of Staphylococcus aureus (S. aureus) pneumonia which develops in the patients who had immunosuppressive treatment for three months and which causes mortality, in companion with literature.

A 37-year-old woman who was followed up with the diagnosis of Pemphigus Vegetance and who had immunosuppressive treatment was admitted to our clinic and she died as a result of sepsis.

Although our patient had immunosuppressive therapy, she did not come to the advised controls. The patient consulted to the hospital only after pneumonia-based symptoms occurred; however, her sepsis table had developed because she was too late and she died within 4 hours thereafter in spite of the aggressive treatment. The purpose of presenting this case is to show that lethal complications may come into being on the condition that the patient who have immunosuppressive treatment are not followed-up regularly.

GİRİŞ

Immunsupresyon ya da bağışıklığın baskılanması, konağı çeşitli enfeksiyon hastalıklarına yatkınlaştırır. Akciğerler etkilenen organların başında gelir ve önemli mortalite nedenlerinden biridir. Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni etkeni olan bakterilerden biri *S. aureus*'tur. *S. aureus*; Gram pozitif, hareket-siz, sporsuz, katalaz pozitif ve kok görünümlü bir bakteridir, diğer stafilokok türlerinin çoğulduğundan koagülaz pozitifliği ile ayrılır. *S. aureus*'un neden olduğu pnömoni tablosunda; ateş yükselmesi, öksürük ve ani gelişen plevral bir göğüs ağrısı görülebilmektedir. Genellikle lökositoz vardır, granülositopeni görülürse kötü prognoz işaretidir (1-3).

Nötropeni nötrofil sayısının 500 mm^3 'ten az olmasıdır, ayrıca nötrofil sayısı $500-1000 \text{ mm}^3$ olan ve bu sayının hızla 500 mm^3 'ün altına düşmesi beklenen olgularda nötropeni olarak kabul edilmelidir. Nötropenik bir olguda ateşin 38.3° 'nin üzerine çıkması veya bir saat süre ile 38° ya da üzerinde kalması febril nötropeni olarak tanımlanır (4,5).

Pemfigus mukokutanöz sistemi etkileyen intraepitelyal immunobüllöz lezyonlarla seyreden otoimmün bir hastalıktır, özellikle 40-60 yaş arasında her iki cinste eşit oranda ve her ırkta görülebilir. Hücreler arası bağların immünolojik mekanizmalarla yıkılması sonucu deri ve mukozalarda büller oluşur. Pemfigus vulgaris mukoza ve deriyi yerleşir; özellikle saçlı deri, yüz, aksilla, inguinal bölge ve basınç bölgelerini tutar. Primer lezyon çok yüzeysel, kolaylıkla patlayan ve kurumuş serum ile kaplı, kabuklanma gösteren, erozyone alanların çıkmasına neden olan büllerdir. Pemfigus vejetans ise; genellikle büller ile değil, geniş, nemli, verrüköz püstüller içeren vejetan plaklar ile ortaya çıkan ve nadir görülen hafif ve lokalize bir varyantıdır. Tedavide immunsupresif ajanlar kullanılmaktadır (6,12). Biz pemfigus

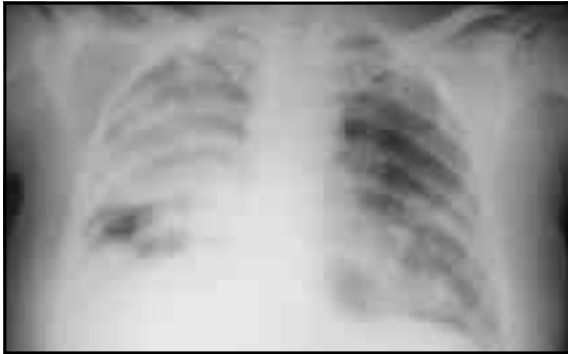
vejetans tanısı ile üç ay boyunca immunsupresif tedavi alan hastada gelişen mortal seyreden *S. aureus* pnömonisi olgusunu literatürler eşliğinde sunduk.

OLGU

37 yaşında kadın hasta 3 gündür devam eden sağ yan ağrısı, nefes darlığı ve öksürük yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde; 3 ay önce genital bölge ve oral mukozada oluşan lezyonları nedeni ile dermatoloji bölümüne başvurmuş, hastaya deri lezyonlarından yapılan biyopsi ile pemfigus vejetans tanısı konmuş; prednizolon 1 mgr/kg/gün, azotipirin 150 mgr/gün (2 mgr/kg/gün) ve oral mukozada monilia plakları görülmesi nedeniyle flukanazol 100 mgr tablet 1x1 tedavisi başlanmış. Hastaya üç ay önce dermatoloji bölümü tarafından uzun süreli steroid tedavisi planlandığı için tedavi öncesi tarafımıza danışılmış. Tüberkulin cilt testi (TCT) 9 mm olması nedeniyle hastaya izoniyazid (INH) 300 mgr tablet 1x1 tablet önerilmiş. Ancak hasta INH tedavisini almamış. Immunsupresif tedavinin 4. ayında hasta hastanemize mevcut şikayetleri ile başvurdu. Başvuru sırasında genel durumu orta, bilinci açık, oryantasyon ve kooperasyon tamdı, inspeksiyonda cushingoid görünümü mevcuttu, dinlemekle sağ hemitoraksta orta ve alt bölgelerde solunum sesleri azalmış ve sağ bazalde ralleri mevcut idi. Kan basıncı 90/60 mm-Hg, solunum sayısı 30/dk, vücut sıcaklığı 38° derece idi. Postero-anterior (PA) akciğer grafisinde sağ sinüs kapalı (plevral efüzyon?), sağda tüm zonlarda heterojen görünüm ve minör fissür ile sınırlı yamalı tarzda konsolidasyon izlendi (Resim 1). Oda havasında arteriyel oksijen satürasyonu %81 idi. Hb: 10.7 gr/dl, beyaz küre sayısı: 1.2×10^3 u/L, nötrofil sayısı: 1.0×10^3 u/l, trombosit sayısı: 85×10^3 u/l idi. Glikoz: 564 mgr/dl, üre: 77 mgr/dl, kreatinin: 0.89 mgr/dl, AST: 19 U/l,



Resim 1. Olgunun geliş PA akciğer grafisi; sağ sinus kapalı, sağda tüm zonlarda heterojen dansite artışı ve minör fissürle sınırlı yamalı konsolidasyon.



Resim 2. Yatışından üç saat sonra çekilen PA akciğer grafisi, Sağda orta ve alt zonda, solda alt zonda yamalı konsolidasyon.

ALT: 30 U/l idi. Bu bulgularla hasta immün-süprese hastada gelişen pnömoni ve parapnömonik effüzyon ön tanısı ile acil olarak servisimize yatırıldı. Hastaya oksijen tedavisi 3-4 lt/dk başlandı, sıvı replasmanı yapıldı. Antibiyotik tedavisi olarak piperasilin-tazobactam 3x4.5 gr başlandı. Yatırıldıktan 2 saat sonra saturasyonu düşen hastanın (SO₂:55%) oksijen tedavisi 7-8 lt/dk'ya artırıldı. Yatışının 3. saati genel durumu bozu-

lan hastadan kontrol kan tetkikleri istendi. Hb: 10.9 gr/dl, beyaz küre sayısı: 0.6×10^3 ul (nötrofil sayısı: 300×10^3 ul), trombosit sayısı: 74×10^3 ul, üre: 83.9 mgr/dl, kreatinin: 1.38 mgr/dl, LDH: 508 U/l idi. Arter kan gazında pH: 7.36, PaO₂: 42 mm-Hg, PaCO₂: 32 mm-Hg, SO₂: %76 idi. Hasta servisten dahili yoğun bakım ünitesine alındı. Hastaya kontrol PA akciğer grafisi çekildi; infiltratif alanlarda progresyon mevcuttu ve bilateral infiltrasyon görüldü (Resim 2). Genel durumu kötü olan hastaya torasentez yapılamadı. Kan basıncı 67/36 mmHg, nabızı 172/dk olan hasta sepsis olarak değerlendirildi. Ancak mevcut tedaviye rağmen saturasyonu düzelmeyen hastadan tekrar kan gazı gönderildi; pH: 7.32, PaO₂: 37 mm-Hg, PaCO₂: 35.6 mm-Hg, SO₂: %68.7, HCO₃: 20, A-aPO₂: 57 olan hasta mevcut değerleri ile entübe edildi. Entübasyon sırasında kardiyak arrest gelişti. Pozitif inotropik ajan başlanan hasta 60 dakika uygulanan resüsitasyona cevap vermedi ve eksitus kabul edildi. Hastanın tetkiklerinin takibinde kan ve idrar kültüründe üreme olmadı, endotrakeal aspirat kültüründe metisiline duyarlı *S. aureus* üredi.

TARTIŞMA

Staphylococcus gurubu mikroorganizmaları oldukça yaygın bulunan bakterilerdir. En sık görülen tipi *S. aureus*'tur (7). *S. aureus*'ün neden olduğu pnömoni tablosunda; ateş yükselmesi, öksürük ve ani gelişen pleural bir göğüs ağrısı görülebilmektedir, bizim olgumuzda da şiddetli yan ağrısı ve ateş mevcuttu. Hemoptizi olguların 1/3'ünde görülür. PA akciğer grafisinde bilateral akciğer infiltrasyonu ile beraber kavitasyon da görülebilir. Plevral tutulum sıktır, bizim olgumuzda da PA akciğer grafisinde bilateral infiltrasyon ve pleural tutulum vardı. Hastanın genel durumunun hızlı seyretmesi ve yatırıldıktan 4 saat sonra kaybedilmesi nedeniyle

bilgisayarlı tomografi çekilemedi. Diğer radyolojik bulgular arasında pnömosel, pnömotoraks, plevral efüzyon görülebilir. Lezyonların hızla progresyon göstermesi tipiktir (8). Bizim hastamızda da hastaneye başvurusundan üç saat sonra çekilen PA AC grafiğinde infiltrasyonlarında hızlı progresyon saptandı. *S. aureus*'un pnömonisinde; bol miktarda balgam mevcuttur ancak lökopenik hastalarda balgam olmayabilir. Balgamın gram boyamasında çok sayıda gram pozitif küme yapmış kok ve polimorfonükleer lökosit izlenir ancak lökopenik hastalarda balgamda yeterli nötrofil görülmeyeceği unutulmamalıdır. Hastamızın yatışından bir-iki saat sonra genel durumunda hızlı bir kötüleşme olduğundan balgam kültürü alınamadı, entübasyon sonrası endotrakeal aspirat kültürü gönderildi. Laboratuvar bulgusu genellikle lökositozdur. granülositopeni varsa kötü prognozu gösterir. Lökosit sayısı $<3000/\mu\text{l}$ olduğu zaman mortalite oranı %60'ın üzerindedir (1-3). Olgumuzda da lökosit sayısı başvuru sırasında 1000 idi İmmunsupresif, nötropenik hastada pnömoni etyolojisinde *S. aureus* önemli bir yer almaktadır (9). Ada ve arkadaşları ile Jill ve arkadaşları bizim olgumuza benzer klinik bulguları gelişen, mortal seyreden *S. aureus* pnömonisi sunmuşlardır. Bu olgularda öksürük, nefes darlığı, yan ağrısı ile başvurmuş, klinik bizim olgumuz gibi progresif seyretmiş ve mortalite ile sonuçlanmıştır (10,11).

Glikokortikoidler hücrel immunitede daha fazla olmak üzere hücrel ve humoral immunitiyi ve antikör yanıtını azaltarak enfeksiyona yatkınlık oluşturur. Monosit ve nötrofillerde kemotaksisi engeller, bakterisit ve fungusit aktiviteyi bozar; fakat bunların fagositoz yeteneklerini değiştirmezler. Lenfopeni ve nötrofiliye neden olur. İnterlökin 1 yapımını inhibe ederek interlökin 2 ve interferon gama yapımında azalmaya neden olur (13) Uzun süreli kortikosteroid tedavisi

alan hastalarda yapılan çalışmalarda %61 olguda hastane kökenli ve %30 olguda toplum kökenli enfeksiyonlar saptanmıştır. En yaygın olarak %36 bakteriyel (özellikle stafilokok türleri) ve %33 oranında fungal enfeksiyonlar (özellikle aspergillozis) olduğu saptanmıştır. Sadece kortikosteroid alanlar ile ek olarak diğer immunsupresif tedavi alanlar arasında etyolojik olarak anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir (14). Azotiopürin ise hem hücrel hem de humoral immunitede sitotoksik özellik gösterir (13). Azotiopürin maliyet olarak ucuz ve yan etkisi az olduğundan pemfigus tedavisinde ilk tercih edilen adjuvan immunsüpresif ajandır (15). Hastamız üç aydır steroid ve azotiopürin tedavisi almaktaydı.

Hastamızın yatışında nötrofil sayısı 1000 ve ateşi 38 derece iken birkaç saat sonra alınan kontrol hemogramda nötrofil sayısı 300 idi, hastamızda nötropenik ateş mevcuttu. Bu olgularda en sık rastlanan etkenler gram negatif bakteriler (*Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* gibi), *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklar ve *Aspergillus*'tur. Ancak son yıllarda bu olgu grubunda eskiden daha az bildirilen Gram negatif (örneğin *Stenotrophomonas maltophilia*) ve Gram pozitif (örneğin *Rhodococcus equi*) patojenlerin ve cytomegalovirus'in de pnömoniyeye neden olduğu bilinmektedir. Nötropenik hastalarda sık pnömoni yapan ve yaşamı tehdit eden etkenler arasında *Aspergillus* başta olmak üzere mantarlar da vardır (14).

İmmunsupresif tedavi uygulanan hastalar gelişebilecek komplikasyon nedeniyle özellikle enfeksiyonlara karşı yakın takip ve kontrol altında olmalıdır. *S. aureus*'un doğada yaygın olarak bulunması ve insanların burun, nazofarenks gibi yerlerde kolonize olabildiği için bağışıklığı baskılanmış hastalar hijyen konusunda bilgilendirilmelidir.

Bu bilgiler ışığında hastamızın uzun süreli immunsupresif tedavi alması ve gelişebilecek komplikasyonlara karşı uyarılmasına rağmen kontrollerine gelmemesi neticesi; ani gelişen şiddetli sağ yan ağrısı, yatışından sonra kontrol PA AC grafisinde infiltrasyonlarda hızlı progresyon olması, nötropenin derinleşmesi, kliniğinin hızla kötüleşmesi nedeniyle ağır seyreden Stafilokok pnömonisi ile uyumlu idi.

Sonuç olarak sunduğumuz hastada hasta kaynaklı yakın takip olmaması nedeniyle gelişebilecek komplikasyonlar kontrol edilememiş ve hasta yakınmalarının artması sonucu başvurmuş ve ölümcül seyreden sepsis tablosu gelişmiş, yapılan agresif tedaviye rağmen hasta kaynaklı geç kalındığından hasta kaybedilmiştir. Bu nedenle immunsupresif tedavi verilen hastalar yakın takip ve kontrol altında olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Waite S, Jeudy J, White CS. Acute lung infections in normal and immunocompromised hosts. *Radiol Clin North Am* 2006; 44 (2): 295-315.
2. Apisarnthanarag A, Mundy LM. Etiology of community-acquired pneumonia. *Clin Chest Med* 2005; 26(1): 47-55.
3. Gharip AM, Stern EJ. Radiology of pneumonia. *Med Clin North Am* 2001; 85(6): 1461-91.
4. Giamarellou H, Antoniadou A. Infectious complications of febrile leukopenia. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 457-82.
5. Cunha BA. Pneumonias in the immunocompromised host. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 591-612.
6. Bystryn JC. How should pemphigus be treated? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 562-63.
7. Datta R, Huang SS. Risk of infection and death due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in long-term carriers. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 176-81.
8. Nguyen ET, Kanne JP, Hoang LM, et al. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia: Radiographic and computed tomography findings. *J Thorac Imaging* 2008; 23: 13-9.
9. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 IDSA Guidelines. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *CID* 2002; 34: 730-51.
10. Jill C Roberts, Sam P Gulino, K Kealy Peak, Vicki A Luna, and Roger Sanderson Fatal necrotizing pneumonia due to a Pantone-Valentine leukocidin positive community-associated methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and Influenza co-infection: a case report *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2008; 7: 5.
11. Ada S-Z Cheung, Craig A Aboltins, John R Daffy and Peter A Stanley Necrotising pneumonia due to Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* *MJA* 2008; 188 (6): 373.
12. George F. Murphy, Skin. In. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, eds. *Basic Pathology*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2000: 697-712.
13. Sydney E. Salmon, MD. Alan C. Sartorelli, PhD, Kanser Kemoterapisi. In. Katzung BG, eds. *Temel ve Klinik Farmakoloji*. 6th ed. San Francisco: CN: Appleton and Lange; 1995: 1109-1111.
14. Agusti C, Rano A, Filalle X, et al. Pulmonary infiltrates in patients receiving long-term glucocorticoid treatment: Etiology, Prognostic Factors and Associated Inflammatory Response. *Chest* 2003; 123: 488-98.
15. Toth GG, Jonkman MF. Therapy of pemphigus. *Clin Dermatol* 2001; 19: 761-7.

Yazışma Adresi:

Dr. Pınar Yıldız GÜLHAN
Kırıkkale üniversitesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, KIRIKKALE