

Metotreksat ile İlişkili Organize Pnömoni Tanısı Alan Psöriasis Olgusu

Patient Diagnosed with Organizing Pneumonia after Using Methotrexate for Psoriasis

Fatih Uzer¹, Hülya Dirol², İrem Hicran Özbudak³

Özet

Psöriasis, genellikle benign karakterli, tekrarlayan ve kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Popülasyonun %2'sini etkiler. Genel popülasyondaki yüksek insidansa karşın pulmoner komplikasyon oldukça nadirdir. Psöriasis nedeniyle metotreksat kullanan bir hastada tanı koyduğumuz bir organize pnömoni olgusunu sunuyoruz.

Anahtar Sözcükler: Metotrexat, organize pnömoni, psöriasis.

Abstract

Psoriasis is a recurrent chronic inflammatory skin disease. It affects some 2% of population. Despite the high incidence rate in the general population, pulmonary complications are rare. Presented here is a case of organizing pneumonia diagnosed in a patient using methotrexate for psoriasis.

Key words: Methotrexate, organizing pneumonia, psoriasis.

RESPIRATORY CASE REPORTS

Psöriasis, genellikle benign karakterli, tekrarlayan kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Popülasyonun %2'sini etkiler (1). Genel popülasyondaki yüksek insidansa karşın pulmoner komplikasyon oldukça nadirdir. Psöriasisde gelişen başlıca pulmoner komplikasyonlar, psöriasis tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlı pulmoner infeksiyonlar, ilaca bağlı hipersensitivite

pnömonisi, kapiller kaçış sendromu, psöriasis ilişkili aseptik pnömonitistir (2). Psöriasis tedavisinde kullanılan metotreksat, adalimumab ve infliksimab gibi ajanların akciğer toksitesi yapma özelliği bulunmaktadır (3). Burada psöriasis tanısıyla takipli, cilt lezyonlarında alevlenme ile birlikte solunumsal yakınmaları başlayan ve organize pnömoni tanısı konulan olgu sunulacaktır.

¹Kastamonu Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Kastamonu

²Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya

³Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, Antalya

¹Department of Respiratory Medicine, Kastamonu State Hospital, Kastamonu, Turkey

²Department of Respiratory Medicine, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

³Department of Pathology, Akdeniz University Faculty of Medicine, Antalya, Turkey

Başvuru tarihi (Submitted): 12.05.2017 **Kabul tarihi (Accepted):** 28.07.2017

İletişim (Correspondence): Fatih Uzer, Kastamonu Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği, Kastamonu

e-mail: md.fuzer@gmail.com

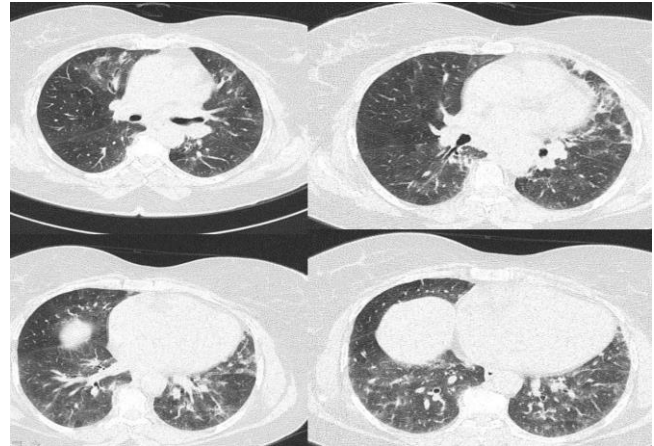


Elli yedi yaşında kadın hasta, bir aydır olan nefes darlığı şikâyeti ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvurdu. Şikâyeti başladığından beri eşlik eden öksürük, balgam, ateş, kilo kaybı, kan tükürme olmamış, ancak ellerinde ve ayaklarında cilt lezyonları gelişmişti. Özgeçmişinde hiçbir özellik olmayan ve devamlı kullandığı bir ilaç olmadığının ifade eden hastanın fizik muayenesinde; ellerde ve ayaklarda skuamli döküntüler ile bilateral ronküs tespit edildi. Laboratuvar incelmesinde hemoglobin: 13,1 mg/dL, lökosit 10.790/mm³, c-reaktif protein 0,89 mg/dL, sedimentasyon 19 mm/saat olarak saptandı. Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri ve romatolojik tetkikler (Anti nükleer antikor, Anti nükleer antikor tarama ve tanımlama) normal olarak tespit edildi. Solunum fonksiyon testinde restriktif tip solunum fonksiyon kaybı vardı (FEV1:1,47 L (%66), FVC:1,50 L (%57) FEV1/FVC: %94). Posterior anterior (PA) akciğer grafisinde; kostodiyafragmatik sinüsler künt ve sol hemitoraks alt zonda homojen radyo opasite artışı izlendi (Şekil 1). Yüksek çözünürlüklü bilgisayar tomografisinde (YÇBT); mediastinal multiple en büyüğü 1 cm olan lenf nodları ve bilateral geografik patern, yer yer lineer fibrotik bant formasyonları, yamalı tarzda buzlu cam atenüasyon artışları ve düzensiz şekilli dansite artışları saptandı (Şekil 2). Difüzyon testinde, DLCO: %46 idi. Hasta cildiyeye konsülte edildi. Cilt biyopsisi alındı ve psöriasis tanısı konuldu. Hastaya bronkoskopi yapıldı. Sol akciğer alt lob posterobazal segmentten transbronşiyal biyopsi ve bronkoalveolar lavaj alındı. Bronkoalveolar lavajda, Makrofaj: %70, Lenfosit: %10, Nötrofil: %20 idi. Bronkoskopik örneğin kültüründe üreme tespit edilmedi. Transbronşiyal biyopsinin tanısal olmaması üzerine akciğer kama biyopsi yapıldı. Patolojik incelemede alveol duvarlarında inflamasyon ve genç bağ doku ile genişleme, akut hasarlanmayı takiben organizasyon ve bronşiolerin içlerinde eozinofilleri de içeren bronşiolitis obliterans organize pnömoni alanları izlendi (Şekil 3). Romatoloji ile konsülte edilen hastada herhangi bir bağ doku hastalığı saptanmadı. Hastanın elektronik sistemden eski kayıtları ve ilaç raporları incelendiğinde hastaya başka bir merkezde 3 yıl önce psöriasis tanısı ile metotreksat raporu düzenlendiği her yıl bu raporun yenilendiği en son 6 ay önce raporun düzenlenmiş olduğu görüldü. Hastanın haftada bir metotreksat kullandığı tespit edildi. Bu bilgiler ışığında hastaya metotreksat ilişkili organize pnömoni tanısı konuldu, metotreksat kesildi, steroid tedavisi başlandı ve takibe alındı. Takibinin 15. ayında yapılan tetkiklerde solunum fonksiyon testinde düzelme tespit edildi; ancak difüzyon testinde belirgin değişiklik saptanmadı (FEV1:1,70 L (%78), FVC:1,79 L

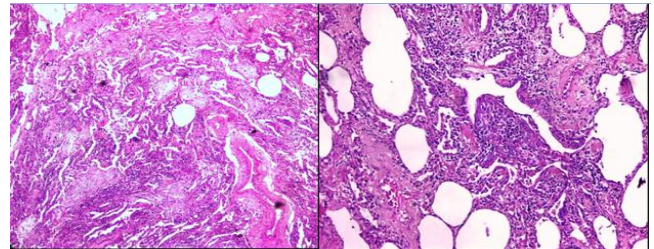
(%69) FEV1/FVC: %95, DLCO: %47). Kontrol YÇBT'de buzlu cam alanlarında regresyon saptandı (Şekil 4).



Şekil 1: PA akciğer grafisinde, kostodiyafragmatik sinüsler künt ve sol hemitoraks alt zonda homojen radyo opasite artışı.



Şekil 2: YÇBT'de bilateral geografik patern, yer yer lineer fibrotik bant formasyonları, yamalı tarzda buzlu cam atenüasyon artışları ve düzensiz şekilli dansite artışları.



Şekil 3: Histopatolojik olarak alveol duvarlarında inflamasyon ve genç bağ doku ile genişleme, akut hasarlanmayı takiben organizasyon ve bronşiolerin içlerinde eozinofilleri de içeren bronşiolitis obliterans organize pnömoni alanları (H&E X 50-100).

TARTIŞMA

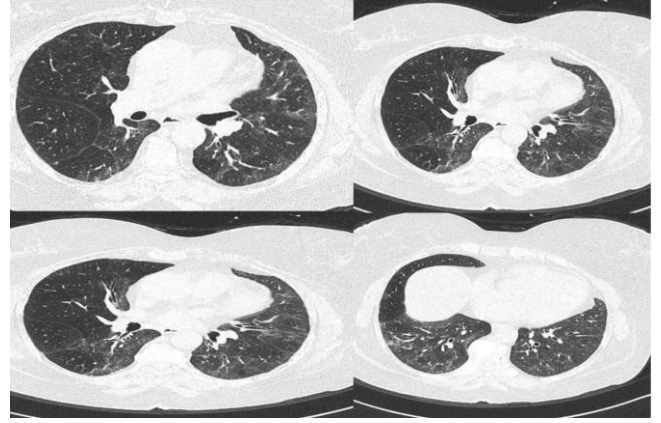
Psöriasis, toplumun %2'sini ilgilendiren bir deri hastalığıdır. Kadın ve erkekte eşit oranda ve her yaşta görülebilir,

beklenmedik bir şekilde ortaya çıkıp kaybolabilir (1,4). Genelde benign seyreden bu cilt hastalığında pulmoner komplikasyonlar nadiren gelişmektedir. Psöriasis tanısıyla takip edilen bir hastada pulmoner semptomlar ortaya çıktığında, pulmoner infeksiyonlar (eş zamanlı-rastlantısal veya psöriasis için kullanılmakta olan immünsüpresif tedaviye bağlı), ilaç ilişkili hipersensitivite pnömonisi ve konjestif kalp yetmezliği akla gelmelidir (2,5). Hastamızın gerek klinik prezentasyonu gerek laboratuvar sonuçları pulmoner infeksiyonu ya da konjestif kalp yetmezliği düşündürmedi. Fizyolojik parametrelerindeki düşüş ve görüntüleme bulgularını takiben yapılan akciğer biyopsisinde organize pnömoni tanısı aldı.

Psöriasis tedavisinde genellikle metotreksat, asitresin, altın tuzu gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Tüm interstisyel akciğer hastalıklarının %2,5-3'nün ilaçlara bağlı geliştiği düşünülmektedir. Metotreksata bağlı akciğer toksitesi tedavinin ilk 2 yılı içinde meydana gelebileceği gibi daha erken erken dönemde de görülebilir (3). Akciğer komplikasyonları inflamatuvar, infeksiyöz ve neoplastik olabilir. İnterstisyel akciğer hastalığı metotreksat tedavisinin en korkulan yan etkilerinden biridir. Bu toksite literatürde %1-5 oranında bildirilmekte ve %17 mortal seyredebilmektedir (6). En sık hipersensitivite pnömonisi olmak üzere akut-subakut pnömonitis, organize pnömoni, difüz alveolar hasar, alveolar hemoraji, fibrozis başlıca pnömotoksik etkileridir. Metotreksat immün sistemi baskılayarak solunum yolu infeksiyon riskini de arttırabilmektedir (3). Psöriasis tedavisinde metotreksat, asitresin veya altın tuzu kullanılırken gelişen interstisyel akciğer hastalığında ilaç ilişkili olabileceği akılda tutulmalıdır. Olgumuza 3 yıl önce psöriasis tanısı konulmuş, o dönemden beri metotreksat kullanmaktaydı. Daha önceden hiçbir solunumsal yakınması olmayan hastanın yakınması metotreksat kullanmakta iken ve cilt lezyonlarının alevlenmesi ile başlamaktaydı. Pulmoner semptomlar ile cilt lezyonlarının eş zamanlı kötüleşmesi ortak bir mekanizmanın rol oynamış olabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar literatürde psöriasisin organize pnömoni yapabileceğine dair yayınlar (7,8) bulunsa da olgumuzda metotreksat tedavisinin kesilmesinden sonra klinik, fizyolojik ve radyolojik yanıt aldığımızdan olgumuzda gelişen kliniğin metotreksata bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Psöriasisli olgularda gelişebilecek bir diğer pulmoner komplikasyon da aseptik pnömonitis tablosudur. Generalize püstüler ve/veya eritrodermik psöriasisde görülen bu tablo ciddi ve fatal seyredebilmektedir. Patogenezi bilinmemektedir ancak hayvan modellerinde görüldüğü üzere, psöriasisde aktif olan T-helper (Th) 1 lenfositlerin alveoliti

tetiklediği, Th-1 majör sitokini olan tümör nekrozis faktör-a ile hücre adezyonunu sağlayan sitokinleri salgılayan lenfositlerin akciğer infiltrasyonuna neden olduğu düşünülmektedir (1-4).



Şekil 4: Tedavi sonrası YÇBT görüntülerinde buzlu cam alanlarında regresyon.

Literatürde romatoid artrit ve inflamatuvar bağırsak hastalıkları nedeniyle metotreksat kullanan hastalarda gelişen organize pnömoni olguları bildirilmiştir (8-11). Ancak psöriasis nedeniyle metotreksat kullanan hastalarda ulaşılabildiğimiz sadece bir olgu vardır. Bu olgu Jakubovic ve ark. (12) tarafından bildirilmiştir. Bu olgu, yaşı, cinsiyeti ve klinik prezentasyonu olgumuz ile paralellik göstermektedir. Olgumuza akciğer kama biyopsisi yapılmış ve yapılan patolojik değerlendirme ile organize pnömoni tanısı konulmuştur. Organize pnömoni, alveolar kanal-kese ve bronşiyollerde çoğalan fibroblast ve miyofibroblast tıkaçları ile tanımlanmış histopatolojik bir antitedir. Baskın patolojik bulgusu, hiyalin membransız intraalveolar granülasyon dokusudur (13). Kansere, ilaç, kollajen doku hastalığı gibi pek çok sebebe bağlı olarak gelişebilir. Dokuda önemli derecede nötrofil infiltrasyonunun bulunması, eşlik eden granülom, apse, tümör hücresi, multinükleuslu dev hücreler, eozinofiller, vasküler inflamasyon ve hiyalin membran sekonder sebepleri düşündürür (14). Sekonder bir sebep bulunamazsa kriptojenik organize pnömoni olarak adlandırılır. Organize pnömoninin spesifik bir klinik, radyolojik ve solunum fonksiyon testi bulgusu yoktur (15). Bronkoalveolar lavaj (BAL) genellikle mikst paterne sahiptir. Lenfositlerin (%20-40), nötrofillerin (%10) ve eozinofillerin oranı birlikte artmış olarak bulunur. Ancak bizim olgumuzda sadece nötrofil oranlarında artma tespit edildi. Transbronşiyal biyopsi uygulanabilir ama video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) yeterli doku temini için tercih edilen yöntemdir (16). Organize pnömoni, akciğer hasarına verilen inflamatuvar yanıt olduğu için tedavisinde temel ilaç kortikosteroiddir.

Tüm yapılan incelemeler sonunda, hastamıza psöriasis ve organize pnömoni tanısı konulmuştur. Psöriasisli ve immünsüpresan ilaç kullanan hastada solunumsal yakınmalar gelişmesi durumunda akla gelmesi gereken pulmoner infeksiyondan, antibiyoterapi ile semptomlarının gerilememesi balgam ve alveolar lavajda mikroorganizma saptanmamış olması ile uzaklaşmıştır. Doku biyopsisi ile organize pnömoni tanısı konulan hastada organize pnömonin metotreksat ile ilişkili olabileceği düşünülmüş ve metotreksat kesilip, steroid tedavisi başlanmıştır. Sonuç olarak, psöriasisli bir olguda solunumsal semptomların ortaya çıkması halinde, pulmoner infeksiyonlar, ilaç pnömotoksik etkileri ve psöriasis ilişkili aseptik pnömonitis akla gelmelidir.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bu makalede herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

YAZAR KATKILARI

Fikir - F.U., H.D., İ.H.Ö.; Tasarım ve Dizayn - F.U., H.D., İ.H.Ö.; Denetleme - F.U., H.D., İ.H.Ö.; Kaynaklar - F.U., H.D.; Malzemeler - F.U., İ.H.Ö.; Veri Toplama ve/veya İşleme - F.U.; Analiz ve/veya Yorum - F.U.; Literatür Taraması - F.U.; Yazıyı Yazan - F.U.; Eleştirel İnceleme - F.U., H.D., İ.H.Ö.

KAYNAKLAR

1. Akyol M, Alper S, Atakan N, Başkan EB, Gürer MA, Koç E, et al. Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis. 2012;1-3. [\[CrossRef\]](#)
2. Abou-Samra T, Constantin JM, Amarger S, Mansard S, Souteyrand P, Bazin JE, et al. Generalized pustular psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. Br J Dermatol 2004; 150:353-6. [\[CrossRef\]](#)
3. Türker H. İlaçlara bağlı diffüz parankimal akciğer hastalıkları. In: Tabak L, Kumbasar ÖÖ eds. Toraks Kitapları. Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları. 2013; 17: 283-94.
4. Aydemir EH. Psoriasis. Cilt Hastalıkları ve Yara Bakımı Sempozyumu 18-19 Ekim 2001, İstanbul:77-80.
5. Kluger N, Bessis D, Guillot B, Girard C. Acute respiratory distress syndrome complicating generalized pustular psoriasis (psoriasis-associated aseptic pneumonitis). J Am Acad Dermatol 2011; 64:1154-8. [\[CrossRef\]](#)
6. Kremer JM, Alarcón GS, Weinblatt ME, Kaymakçian MV, Macaluso M, Cannon GW, et al. Clinical, laboratory, radiographic, and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis: a multicenter study with literature review. Arthritis Rheum 1997; 40:1829-37. [\[CrossRef\]](#)
7. Penizzotto M, Retegui M, Zucco MFA. Organizing pneumonia associated with psoriasis. Arch Bronconeumol 2010; 46:210-1. [\[CrossRef\]](#)
8. Webber NK, Elston CM, O'Toole EA. Generalized pustular psoriasis and cryptogenic organizing pneumonia. Br J Dermatol 2008; 158:853-4. [\[CrossRef\]](#)
9. Barrera P, Laan RF, van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1994; 53:434-9. [\[CrossRef\]](#)
10. Sikka A. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. JIACM 2006; 7:365-7.
11. D'Andrea N, Triolo L, Margagnoni G, Aratari A, Sanguinetti CM. Methotrexate-induced pneumonitis in Crohn's disease. Case report and review of the literature. Multidiscip Respir Med 2010; 5:312-9. [\[CrossRef\]](#)
12. Jakubovic BD, Donovan A, Webster PM, Shear NH. Methotrexate-induced pulmonary toxicity. Can Respir J 2013; 20:153-5. [\[CrossRef\]](#)
13. Disayabutr S, Calfee CS, Collard HR, Wolters PJ. Interstitial lung diseases in the hospitalized patient. BMC Med 2015; 13:245. [\[CrossRef\]](#)
14. Huo Z, Feng R, Tian X, Zhang H, Huo L, Liu H. Clinico-pathological findings of focal organizing pneumonia: a retrospective study of 37 cases. Int J Clin Exp Pathol 2015; 8:511-6.
15. Ding QL, Lv D, Wang BJ, Zhang QL, Yu YM, Sun SF, et al. Macrolide therapy in cryptogenic organizing pneumonia: A case report and literature review. Exp Ther Med 2015; 9:829-34. [\[CrossRef\]](#)
16. Jung IY, Jeon YD, Ahn MY, Goag E, Lee E, Ahn HW, et al. A case of bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in an HIV-infected Korean patient successfully treated with clarithromycin. BMC Infect Dis 2015; 15:280. [\[CrossRef\]](#)