

ROMATOİD ARTRİTLİ BİR HASTADA AKUT PARVOVİRÜS B19 İNFEKSİYONUNUN NEDEN OLDUĞU PANSİTOPENİ

Gönenç KOCABAY*, Burak ERER**, Ahmet EKMEKÇİ*, Osman ERK*, Vakkur AKKAYA*, Kerim GÜLER*

* İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

** İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Romatoid artrit nedeni bilinmeyen, sinoviyal hücre proliferasyonu ve inflamasyonunun eklemde destrüksiyon yapması ile karakterize, kronik, progresif, otoimmün, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın progresif seyretmesi nedeniyle erken dönemde “hastalığı modifiye edici ilaçlar” kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar içinde, öncelikle metotreksat tercih edilmektedir.

Bu yazıda romatoid artrit tanısıyla düşük doz metotreksat tedavisi altında izlenmekte olan bir hastada, akut parvovirüs B19 infeksiyonu nedeniyle gelişen pansitopeni olgusu sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: metotreksat tedavisi, pansitopeni, parvovirüs B19 infeksiyonu, romatoid artrit

SUMMARY

Pancytopenia due to Acute Parvovirus B19 Infection in a Rheumatoid Arthritis Patient

Rheumatoid arthritis is an chronic, progressive, autoimmune and systemic inflammatory disease which is characterized with synovial cell proliferation and inflammation of joints and may cause destruction of joints. Drugs to modify disease are used in early phase of rheumatoid arthritis because of progressive disorder. Methotrexate is preferred for the front line therapy.

A case of rheumatoid arthritis was presented that the patient had developed pancytopenia due to acute parvovirus B19 infection during the low dose methotrexate therapy.

Keywords: methotrexate therapy, pancytopenia, parvovirus infection, rheumatoid arthritis

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), nedeni bilinmeyen, sinoviyal hücre proliferasyonu ve inflamasyonunun eklemde destrüksiyon yapması ile karakterize, kronik, progresif, otoimmün, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalığın progresif seyretmesi nedeniyle erken dönemden itibaren antiinflamatuvar etki yapan, ancak direkt analjezik etkisi olmayan “hastalığı modifiye edici ilaçlar” kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar içinde, nispeten hızlı etki göstermesi, birçok randomize, kontrollü, çift kör çalışmada etkinliği kanıtlanmış olması ve haftada bir kez kullanılma kolaylığı

nedeniyle öncelikle metotreksat (MTX) tercih edilmektedir⁽⁵⁾.

Parvovirüs B19 infeksiyonu, kişinin immünolojik ve hematolojik durumuna bağlı olarak geniş bir spektrumda klinik bulgulara yol açabilmektedir. Sağlıklı bir bireyde asemptomatik seyredebileceği gibi, eritema infeksiyozum veya artropatiye neden olabilmektedir. Hematolojik veya immünolojik bir hastalığı olan immünsupresif kişilerde ise aplastik anemi riski artmıştır^(6,7).

Bu yazıda, RA nedeniyle düşük doz MTX tedavisi altında izlenmekte olan bir hastada, akut parvovirüs B19 infeksiyonu nedeniyle gelişen pansitopeni olgusu sunulmuştur.

Yazışma adresi: Gönenç Kocabay, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

Tel.: (0212) 530 58 58, (0532) 518 00 35

e-posta:gonenckocabay@yahoo.com

Alındığı tarih: 26.12.2005, revizyon kabulü: 13.02.2006

OLGU

Onbeş yıl önce RA tanısı konan 70 yaşındaki kadın hastaya, tanıdan sonra üç yıl süreyle non-steroid antiinflatuar ilaç ve sülfasalazin (2 g/gün) tedavisi verilmiş. Bu tedavi altında şikayetleri gerileyen hasta poliklinik kontrollerine gelmemiş. Her iki el bileği ve dizinde on gündür devam eden ağrı ve şişlik şikayetleri olan hasta İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvurmuş. Hastanın tedavisi 10 mg/gün prednizolon, 10 mg/hafta MTX ve 200 mg/gün hidroksiklorokin olarak düzenlenmiş. Bu tedaviye başlandıktan üç gün sonra ağız içinde yara, günde on defaya varan sıklıkta, kansız, müküssüz, sulu dışkılama şikayeti başlayan hasta acil polikliniğimize başvurmuş. Özgeçmişinde 10 yıldır hipertansiyonu olduğu, 4 yıl önce iskemik serebrovasküler olay geçirdiği ve üç ay önce de her iki dizine parsiyel eklem protez operasyonu yapıldığı öğrenilen hastanın fizik muayenesinde; sırtta ve göğüste peteşiyal döküntüler, ağız içinde ülsere lezyonlar ile beyaz renkte mantar plakları saptanmıştır. Ateş 37.5°C, kan basıncı 160/80 mmHg ve nabız dakika sayısı 92 ve ritmik bulunmuştur. Lokomotor sistem muayenesinde, her iki diz 3 (+) kısıtlı ve 2 (+) ağrılı, her iki el bileği ise 1 (+) kısıtlı ve ağrılı bulunmuştur. Diğer sistem muayenelerinde ise patoloji saptanmamıştır.

Laboratuvar incelemelerinde; eritrosit sedimentasyon hızı 92 mm/saat ve CRP 55 g/Lt olarak bulunmuştur. Kan tetkikinde, hemoglobin 8.9 g/dl, hematokrit % 26, MCV 85 flt, lökosit 1700/µl, nötrofil 1000/µl, lenfosit 300/µl, trombosit 6000/µl olarak saptanmıştır. Kanın rutin biyokimyasal incelemelerinde bozulmuş açlık hiperglisemisi, LDH yüksekliği ve hipoalbuminemi tespit edilmiştir. Pıhtılaşma testleri normal olan hastanın, elektrokardiyografisinde ve akciğer grafisinde patoloji saptanmamıştır. Tam idrar tahlilinde ise bol eritrosit gözlenmiştir.

Hastada ilk planda MTX kullanımına bağlı pansitopeni ve ciddi mukozit gelişmiş olabileceği düşünülmüştür. İki hafta boyunca, kalsiyum lökoverin 60 mg/gün ve flukonazol 100 mg/gün parenteral olarak verilmiştir. Lokal tedavi olarak nistatin gargara kullanılmıştır. Hastaya replasman amaçlı 16 ünite trombosit süspansiyonu ve bir ünite eritrosit süspansiyonu verilmiştir. Bu tedavi altında 6. günde hemogram, 10. günde ise mukozit tamamen düzelmiştir. Hastanın aldığı MTX dozu tekrar sorgulanmış ve sadece bir defa 2.5 mg MTX tableten dört tane aldığını ifade etmiştir. Sadece 10 mg MTX kullanımı sonrasında pansitopeni gelişiminin çok nadir bir tablo olacağı dikkate alınarak diğer pansitopeni nedenleri araştırılmaya başlanmıştır. Bu amaçla ELISA yöntemi ile istenen anti-parvovirüs B19 IgM tetkiki pozitif, anti-parvovirüs B19 IgG tetkiki ise negatif olarak saptanmıştır. Destek tedavisi ile klinik tablosunda belirgin düzelme olan hastanın ilk planda 10 mg/gün prednizolon, 200 mg/gün hidroksiklorokin tedavisi ile izlenmesi

ve ek tedavilerin -klinik seyir doğrultusunda- poliklinik kontrollerinde kararlaştırılması planlanarak taburcu edilmiştir.

TARTIŞMA

RA, etiyojisi bilinmeyen, kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Sinoviyal inflamasyon ve lokal doku yıkımıyla karakterize olan bu progresif hastalıkta, erken dönemde “hastalığı modifiye edici ilaçlar” kullanılmaktadır. Bu grup ilaçlar içinde, klinik açıdan etkinliği kanıtlanmış, haftalar içinde nispeten hızlı etki gösteren ve haftada bir kullanım kolaylığı sağlayan MTX tercih edilmektedir^(2,5).

Akut parvovirüs B19 infeksiyonunun kliniği, hastanın immünolojik ve hematolojik durumuna bağlı olarak, geniş bir spektrum göstermektedir. Parvovirüs B19, önceden romatizmal hastalığı olmayan bazı kişilerde, infeksiyon seyri sırasında RA benzeri kronik artropatiye neden olabilmektedir⁽⁶⁾. RA seyrinde gelişen parvovirüs B19 infeksiyonu, anemi ve lökopeni ile sonuçlanabilir⁽³⁾. Akut parvovirüs B19 infeksiyonun sıklığı ülkemizde çocuklarda %30, 20 yaş ve üzeri erişkinlerde % 7 olarak bildirilmesine karşın, bu infeksiyonun neden olduğu aplastik kriz hakkında yeterli bilgi yoktur⁽⁸⁾.

Sunulan olguya RA tanısı 15 yıl önce konulmuş ve hastalığın hafif ve yavaş seyirli olması dikkate alınarak, o dönemde, uzun etkili ilaç olarak sülfasalazin başlanmış. Ancak daha sonraki poliklinik kontrollerine gelmeyen hastanın on gün öncesinden başlayarak devam eden her iki el ve dizinde ağrı ortaya çıkmış. Fizik muayenesinde oligoartrit saptanan ve akut faz göstergeleri yüksek tespit edilen hastaya, tedavide etkinliği ve üstünlüğü bilinen ve ilk basamak tedavisi olarak günümüzde en sık tercih edilen, hastalığı modifiye edici diğer bir ilaç olan MTX başlanarak sülfasalazin kesilmiş. Ayrıca bir başka uzun etkili tedavi olarak hidroksiklorokin tedaviye eklenmiş. Sadece 10 mg MTX tedavisinden sonra ağız içinde yara ve ishal gelişen hastanın bu sırada yapılan tam kan sayımında pansitopeni tespit edilmiş. Mukozit ve ishal MTX kullanımı sırasında sık görülen yan etkiler arasında kabul edilmekle birlikte, düşük doz MTX kullanımı sırasında hematolojik yan etkilere nadir olarak rastlanılmaktadır. Finlandiya Sağlık Merkezi’nde yapılan bir çalışmada, 1991 ile 1999 yılları arasında düşük doz MTX tedavisi altında iken pansitopeni gelişen sadece 14 olgu bildirilmiştir⁽⁴⁾. MTX kullanımına bağlı pansitopeni gelişimi nadir, ancak hayatı tehdit edici bir durumdur ve agresif olarak lökoverin ile tedaviyi gerektirir⁽¹⁾. Pansitopeni ve artrit kliniğinin son 10 gün içinde artması, beraberinde subfebril bir ateşin olması ve akut faz göstergelerinin yüksek saptanması nedeniyle, tabloya yol açabilecek, başta infeksiyonlar olmak üzere diğer nedenlerin araştırılması planlanmıştır. ELISA yöntemi ile bakılan anti-parvovirüs B19 IgM pozitif sonuçlanmıştır. Anti-parvovirüs B19

IgM pozitif ve anti-parvovirüs B19 IgG negatif olması, akut bir infeksiyon olduğunu gösterir ve tanı için tek bir serum örneği yeterlidir. Ağız içindeki lezyonların nedeni olarak, pansitopeni zemininde gelişen fungal infeksiyon düşünülmüştür. Parenteral antifungal tedavi ile lezyonlar düzelmiştir. Aynı dönemde başlanan lökoverin tedavisi ile kan sayımının normale dönmesi ilk planda MTX'e bağlı toksisiteyi desteklemekle birlikte, eş zamanlı viral infeksiyonun iyileşiyor olması da kan sayımındaki düzelmeye katkıda bulunmuş olabilir. Hastada destek tedavisi altında artrit kliniğinin ve laboratuvar bulgularının yatış süresi olan 15 gün içinde gerilemesi, pansitopeni ve artrit kliniğinin ön planda parvovirüs B19 infeksiyonu ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak bu olgu sunumu ile, sitotoksik antiromatizmal ilaç kullanımı sırasında gelişen kemik iliği süpresyonunun, ilaç toksisitesi dışında eş zamanlı viral bir infeksiyon ile de ortaya çıkabileceğine dikkat çekilmek istenmiştir. Bu gibi durumlar yanlışlıkla ilaç toksisitesi olarak değerlendirilebilir ve RA gibi inflamatuvar artritlerin tedavisinde oldukça önemli yeri olan uzun etkili ilaçların gereksiz terk edilmesi sonucunu doğurabilir. Aynı şekilde romatizmal hastalığı olan kişilerde eklem semptomlarında artış olması, altta yatan hastalığın alevlenmesi kadar, eşlik eden viral bir infeksiyona da bağlı olabilir. Bu nedenle klinik tablonun doğru ve ayrıntılı şekilde gözden geçirilmesi etkin tedavi stratejilerinin belirlenmesinde yol gösterici olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Al-Awadhi A, Dale P, McKendry RJ: Pancytopenia associated with low dose methotrexate therapy. A regional survey, *J Rheumatol* 1993;20 (7):1121-5.
2. Doan T, Massarotti E: Rheumatoid arthritis: an overview of new and emerging therapies, *J Clin Pharmacol* 2005;45(7):751-62.
3. Kamper AM, Malbrain M, Zachee P, Chew SL: Parvovirus infection causing red cell aplasia and leukopenia in rheumatoid arthritis, *Clin Rheumatol* 1994;13(1):129-31.
4. Kuitunen T, Malmstrom J, Palva E, Pettersson T: Pancytopenia induced by low-dose methotrexate. A study of the cases reported to the Finnish Adverse Drug Reaction Register from 1991 to 1999, *Scand J Rheumatol* 2005;34(3):238-41.
5. Lee DM, Weinblatt ME: Rheumatoid arthritis, *Lancet* 2001;358 (9285): 903-11.
6. Nades SJ, Scharosch LL, Foto F, Howard EJ: Rheumatologic manifestations of human parvovirus B19 infection in adults. Initial two-year clinical experience, *Arthritis Rheum* 1990;33(9):1297-309.
7. Sabella C, Goldfarb J: Parvovirus B19 infections, *Am Fam Physician* 1999;60(5):1455-60.
8. Yenen OŞ, Keskin K, Çavuşoğlu Ş, Göçmen İ, Mete Z: 5-14 yaş grubu çocuklarda ve yetişkinlerde parvovirüs B19 antikorlarının araştırılması, *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1991;21(3-4):314-8.