

Granulomatöz Polianjiitis Tanısı Alan Hastada Eş Zamanlı Covid-19 ve Hızlı İlerleyen Glomerulonefrit Yönetimi Olgu Sunumu

A Case Report on Simultaneous Covid-19 and Rapidly Progressive Glomerulonephritis Management in a Patient with Granulomatosis Polyangiitis

Demet Baş¹, Hamit Küçük²

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Granulomatöz polianjiyoz (GPA), üst-alt solunum yollarını ve böbreği etkileyen sistemik nekrotizan granulomatöz bir vaskülitir. Özellikle küçük ve orta çaplı damarlar tutulur. ANCA ilişkili vaskülitlerden biridir ve karakteristik patolojik bulgusu granülom oluşumudur. Kadın ve erkek yaklaşık olarak eşit derecede etkilenir ve ortalama tanı 40-50 yaş civarındadır. Ana semptomlar ateş, halsizlik, terleme, kilo kaybı, miyalji, artraljidir. Solunum yolu, akciğer, böbrek, deri ve periferik sinir tutulumu görülür. Akciğer ve böbrek yetmezliği, enfeksiyon ve tedavi yan etkileri en sık gözlenen ölüm nedenleridir.

Son zamanlarda koronavirüs hastalığı-19 (COVID-19) salgını devam ederken, vaskülit hastalarında COVID-19 tedavisi ve hastalığın nasıl ilerleyeceği ile ilgili veriler oldukça sınırlıdır. COVID-19 enfeksiyonu sırasında immünsüpresif tedaviye nasıl devam edileceğine dair bilgiler de yeterince net değildir.

Burada, yeni GPA tanısı alan hastamızın indüksiyon metilprednizolon ve siklofosfamid tedavisi sırasında COVID-19 ile enfekte olması, sonrasında COVID-19 tedavisi alırken bile indüksiyon tedavisine devam edildiğinde klinik olarak belirgin düzelleme gözlenen olgusu sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: COVID-19, Granulomatöz polianjiitis, immünsüpresif tedavi, RPGN

Geliş Tarihi: 02.02.2021

Kabul Tarihi: 04.07.2021

ABSTRACT

Granulomatous polyangiosis (GPA) is a systemic necrotizing granulomatous vasculitis effected the upper-lower airways and the kidney. Small and middle diameter arteries are involved, especially. It is the one of the ANCA associated vasculitis and its characteristic pathological finding is the formation of granulomas. Female and male are affected approximately equally and the average diagnosis is around 40-50 years old. The main symptoms are fever, weakness, sweating, weight loss, myalgia, arthralgia. Respiratory tract, lung, kidney, skin and peripheral nerve involvement are observed. Pulmonary-renal failure, infection and treatment side effects are causes of mortality.

Recently, while the coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemic continues, data on covid treatment and how the process of the disease will go is very limited in vasculitis patients. Information on how to continue immunosuppressive therapy during COVID-19 infection is also not clear enough.

Herein, we reported as a case of our patient who was newly diagnosed with GPA was infected with COVID-19 while receiving induction methylprednisolone and cyclophosphamide therapy, and clinically significant improvement was observed when induction therapy was continued even while receiving COVID-19 therapy.

Keywords: COVID-19, Granulomatous polyangiosis, immunosuppressive therapy, RPGN

Received: 02.02.2021

Accepted: 07.04.2021

ORCID IDs: D.B. 0000-0002-1274-9575, H.K.0000-0003-1206-4725

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Dr. Demet Baş, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. Ankara, Türkiye E-posta: dmtgkblgn@gmail.com

©Telif Hakkı 2021 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Makale metnine <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/> web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2021 by Gazi University Medical Faculty - Available on-line at web site <http://medicaljournal.gazi.edu.tr/>

doi:<http://dx.doi.org/10.12996/gmj.2021.131>

GİRİŞ

Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)'nin sebep olduğu COVID-19 geniş bir klinik prezentasyon göstermekte olup, kronik romatizmal hastalığı olanlar üzerindeki etkisi şu an için halen tartışmalıdır(1). Bu viral salgın, toplum ve hastalar arasında ciddi endişelere yol açmıştır ancak romatologlar, hastaları çoğunlukla enfeksiyona yatkınlık oluşturan immünsupresif ajan kullanan ve otoimmün romatizmal hastalığı olan hastalardan oluştuğu için özellikle endişelidir (2). COVID-19 enfeksiyonu, enflamatuvar otoimmün sistemik hastalıkları olan immünsupresif hastalar için ciddi zorluk teşkil etmektedir (3). COVID-19 ile enfekte olan romatizmal bir hastayı yönetmek için en iyi yaklaşımın nasıl olması gerektiği romatologlar arasında en tartışmalı konulardan biridir. Romatologlar için asıl mesele, mortal sonuçları olabileceği için COVID-19'da immünsupresif bir tedaviye başlamaktır. Pandeminin erken dönemlerinde steroid tedavisi başlamanın olumsuz sonuçları olabileceğini bildiren çalışma olsa da, sonrasında daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda steroid tedavisinin COVID-19 hastalarında mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir. COVID-19 pandemisi, romatizmal hastalıkların yönetimi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir ve muhtemelen rutinimizi uzun süre etkilemeye devam edecektir (4).

Literatürde GPA tanısı önceden konulan ve hastalığı sırasında COVID-19 PCR pozitifleşen vakalar bildirilmiştir. Fakat bizim vakamızda yeni GPA tanısı alan hasta indüksiyon tedavisi sırasında COVID-19 PCR pozitif gelmiştir ve COVID-19 tedavisi ile eş zamanlı olarak indüksiyon metilprednizolon ve siklofosfamid tedavisi verilen hastamızın hem COVID-19 tedavisi başarılı olmuş hem de GPA tedavisi aksamamıştır. Renal fonksiyon testleri bozuk ve hızlı ilerleyen glomerülonefrit (RPGN) tablosunda olan hasta pulse 500 metilprednizolon ve 500 mg siklofosfamid ile indüksiyon tedavisi aldığı sırada COVID-19 ile enfekte olmuş, bu süreçte hem COVID-19 tedavisi almış hem de indüksiyon tedavisine başarılı bir şekilde devam edilmiştir. Yüksek doz immunsupresif tedavi ile COVID-19 tedavisi eş zamanlı yürütülen hastamız bu açıdan literatürdeki ilk vakadır.

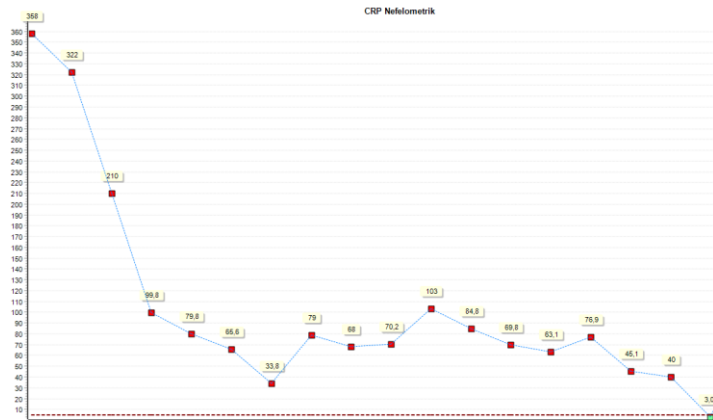
OLGU SUNUMU

Ellii iki yaşında, erkek hasta 2 haftadır olan burun tıkanıklığı şikayeti ile başvurduğu sağlık merkezinde çekilen paranasal sinüs bilgisayarlı tomografisinin sol maksiller sinüzit ile uyumlu gelmesi sebebi ile 10 gün ayaktan peroral amoksisilin - klavulonat tedavisi görmüş. Şikayetleri gerilemeyen hastanın bilateral alt ekstremitelerde döküntü, artralji ve yürüyememe şikayeti başlamış. Hastanın akut faz reaktanlarında (c reaktif protein) yüksekliği de mevcut olup bazal kreatinin: 0,77 mg/dL olan hastanın başvuru kreatinin: 1.77 mg/dL olması sebebiyle yapılan renal ultrasonografide bilateral böbrek parankim ekojenitesi grade 2 artmış olarak saptanmış (Şekil 1, Şekil 2). Hasta döküntü, akut böbrek hasarı, sinüzit sebebiyle dış merkezden GPA ön tanısı ile hospitalize edildi.

Sistem sorgusunda halsizlik, ara ara burun kanaması, geniz akıntısı, bilateral alt ekstremitelerde güçsüzlük, artralji, bilateral ayak bileğinde döküntü, hipoestezi dışında özellik saptanmadı. Fizik muayenesinde bilateral ayak dorsumunda kırmızı-mor makülopapüler lezyonlar, sol ayak bileğinde ve tarsal kemiklerde hassasiyet dışında patolojiye rastlanmadı. Anti nötrofil sitoplazmik antikor ifa (ANCA-IFA) ve proteinaz-3 (pr3 / C-ANCA) pozitif olan ve idrar sedimentinde fragmente eritrositler görülen hastaya GPA tanısı konuldu ve hastaya intravenöz pulse steroid tedavisi planlandı. Pulse steroid öncesi çekilen toraks bilgisayarlı tomografisinde COVID-19 lehine bulgu izlenmedi; pnömonik infiltrasyon, vaskülitik veya kaviter lezyon saptanmadı (Şekil 3). İlk 3 gün 1 gram/gün intravenöz pulse metilprednizolon başlanan hastada profilaksi olarak kalsiyum ve d vitamini takviyesinin yanında şeker ve tuzdan kısıtlı diyet, proton pompa inhibitörü verildi. Hbsag:negatif anti-hbs: p>1000 miu/ml anti-hbe: negatif anti-hbc (total): pozitif cci anti-hbc igm: negatif anti-hcv: negatif anti-hiv: negatif hbv dna: negatif olması sebebiyle immünsupresif tedavi aldığı için renal dozda profilaksi peroral entekavir başlandı (Tablo 1). Hematüri ve renal fonksiyon testlerinde hızlı progresyon sebebiyle alınan renal biyopsi patoloji sonucu pauci-immün nekrotizan kresentik glomerülonefrit olarak sonuçlandı ve GPA ile uyumlu değerlendirildi. Takiplerinde akut böbrek yetmezliği ve metabolik asidozdan ötürü hızlı ilerleyen glomerülonefrit (RPGN) olarak değerlendirilen hasta hemodiyaliz programına alındı. Yaklaşık 3/7 hemodiyaliz ihtiyacı olan hasta toplamda 8 kez hemodiyalize alındı. Kronik hastalık anemisi sebebiyle lüzum hali eritrosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. 1-2-3. günler 1 gr/gün intravenöz pulse metilprednizolon sonrası 4-5-6. günler 4*40 mg/gün intravenöz metilprednizolon, 7-8-9. günler 2*40 mg/gün intravenöz metilprednizolon verilen hastada sonrasında 64 mg/gün intravenöz metilprednizolon tedavisine başlandı. 5. gün intravenöz 500 mg siklofosfamid ve 11. gün intravenöz 500 mg siklofosfamid ve intravenöz 500 mg pulse metilprednizolon verildi. Bilateral ayak dorsumundaki makülopapüler döküntüden alınan cilt punch biyopsi sonucu nötrofilik vaskülit ile uyumlu geldi. Bilateral bacaklarda hipoestezisi olan hastadan istenen elektromiyografide bazı asimetric özellikler gösteren sensorimotor tipte periferik nöropati saptandı. Hasta 64 mg/gün intravenöz metilprednizolon ile indüksiyon tedavisinin 10. gününde COVID-19 PCR pozitif geldi. 5 gün peroral favipiravir ve subkutan düşük molekül ağırlıklı heparin (enoksaparin) tedavisi alan hastanın takiplerinde pnomonisi ve oksijen ihtiyacı olmadı (Şekil 4). Böbrek fonksiyon testlerinde düzelme olması sebebi ile hemodiyaliz ihtiyacı kalmadı. COVID-19 tedavisi gördüğü sırada 64 mg/gün intravenöz metilprednizolon tedavisine hiç ara verilmeyen hasta yakın takip edildi. Kliniği düzelen, COVID-19 tedavisinin 7. ve 8. gününde 2 kez COVID-19 PCR negatifliği görülen hasta önerilerle taburcu edildi. Renal fonksiyon testlerinde, romatolojik markerlarda ve akut faz reaktanlarında iyileşme görülen hastanın azalan dozlarda metilprednizolon ve 15 günde bir 500 mg intravenöz siklofosfamid indüksiyon tedavisi sürmekte olup, klinikte kontrolleri ayaktan devam etmektedir. Hastadan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Tablo 1: Laboratuvar değerleri

Parametre	Başvuru	Covid-19 Tedavisi Sonrası	Referans
Hemoglobin (g/dL)	12,7	9,1	13-16,9
Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV) (fL)	86,4	91,6	81,8-95,5
Platelet (e3/uL)	589.000	310.000	166.000-308.000
Beyaz Küre Sayısı (WBC) (e3/uL)	25,690	15,410	3,910-10,900
Lenfosit Sayısı (e3/uL)	1,720	3,060	1,260-3,350
Nötrofil Sayısı(e3/uL)	21,260	11,270	1,800-6,980
Eritrosit Sedimentasyon Hızı (mm/h)	76	38	0-15
C-Reaktif Protein (mg/L)	358	3	0-5
Prokalsitonin (ng/mL)	1,25	0,157	0-0,5
Kreatinin (mg/dL)	2,85	1,42	0,67-1,17
Kan Üre Azotu (BUN) (mg/dL)	62,33	51	7,94-20
Glomerüler Filtrasyon Hızı (mL/dk/1,73 m2)	24	56	
Tam İdrar Tetkiki	Hemoglobin +++ Protein ++ Lökosit 23 Eritrosit 532		
ANCA-IFA	Pozitif		
C-ANCA (PR3)	Pozitif		
P-ANCA (MPO)	Negatif		
P-ANCA (Anti Elastaz)	Negatif		
P-ANCA (Anti Laktoferrin)	Negatif		
Glomerüler Bazal Membran İFA (GBM-IFA)	Negatif		
Anti Nükleer Antikor IFA (ANA İFA)	Negatif		
Anti - Katepsin G	Negatif		
Total C4 (mg/dL)	30,3		16-38
Total C3 (mg/dL)	110		79-152
Total İmmünoglobulin G (mg/dL)	1270		751-1560
Total İmmünoglobulin A (mg/dL)	321		82-453
Total İmmünoglobulin M (mg/dL)	37,5		46-340
Spot İdrar Protein (mg/dL)	170	189	
Kreatinin (mg/dL)	43,57	42,9	
Mikroalbumin (mg/dL)	84,44	120,5	
24 Saat İdrar Protein (mg/24 H)	2550	3864	0-150
Kreatinin (mg/24 H)	653,55	901	1040-2350
Mikroalbumin(mg/24 H)	1266,6	2531	0-30



Şekil 1: CRP değerleri



Şekil 2: Kreatinin değerleri



Şekil 3: Başvuruda pulse steroid başlamadan önceki arka-ön akciğer grafisi ve kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografisi



Şekil 4: COVID-19 PCR pozitif iken arka-ön akciğer grafisi ve kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografisi

TARTIŞMA

GPA, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bir küçük damar vaskülitidir. Sinüsler, akciğer ve böbrek en sık etkilenen organlar olmakla birlikte; kalp, nörolojik sistem, cilt, göz, kas iskelet sistemi gibi birçok sistem de etkilenebilir. Renal tutulum RPGN'ye sebep olarak son dönem böbrek yetmezliğine yol açabilir. Pulmoner sistem tutulumu olarak; kaviteleşen nodüllerden alveolar hemorajiye kadar birçok farklı tutulum şekli mevcuttur. GPA, tedavi edilmemesi yada tedavinin gecikmesi durumunda kalıcı organ hasarı ve ölüme sebep olabilen, ciddi organ tutulumları olan kronik enflamatuvar bir vaskülitir. ANCA testinin pozitif olması nedeniyle ANCA ilişkili vaskülitler olarak bilinen vaskülit grubuna dahil edilir.

2019 yılının sonunda Çin'in Wuhan şehrinde başlayıp sonrasında tüm dünyaya yayılan Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pandemisi diğer birçok hastalıkta olduğu gibi romatolojik hastaların takip ve tedavisini etkilemiş olup, immünsupresif tedavilerin yönetimiyle ilgili hastanın klinik durumuna, organ hasarı bulunup bulunmamasına, hastalığının remisyonunda olup olmamasına göre karar verilmesi gerekmektedir. Sistemik lupus eritematozus, ankilozan spondilit ve romatoid artrit hastalarının olduğu geniş bir kohortun takibinde biyolojik ya da konvansiyonel immünsupresif DMARD tedavileri alan hastaların COVID-19 geçirmesi durumunda, DMARD tedavi almayan romatolojik hastalara göre hastanede yatış sürelerinin daha kısa olduğu görülmüş olup, bu nedenle romatolojik hastaların immünsupresif tedavilerinin kesilmesine gerek olmadığı gözlemlenmiştir (5). Bir diğer çalışmada, SARS Cov-2 enfeksiyonuna sekonder şiddetli pnömoni gelişen hastalarda pulse steroid tedavisinin mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (6). Ayrıca SARS-CoV-2 enfeksiyonu esnasında makrofaj aktivasyonu sendromu (MAS) kliniği olması durumunda tosilizumab (IL-6 blokörü) ve anakinra (IL-1 blokörü) gibi immünsupresif ajanlar kullanılmaktadır (7).

GPA seyri esnasında alveolar hemoraji ve RPGN tablosundaki hastaların immünsupresif tedavi alması gerekli olup, tedavinin gecikmesi durumunda kronik böbrek yetmezliği, multipl organ yetmezliği görülebilir; hatta kardiyak ve pulmoner tutulum olanlarda mortal seyredebilir. Bizim olgumuzda da RPGN tablosu mevcut olup, hastanın renal fonksiyonları hızla bozulmuş ve sekiz kez hemodiyalize girmesi gerekmiştir. Hastaya RPGN tedavisi için pulse steroid vakit kaybetmeden verilmiş, sonrasında siklofosfamid tedavisi başlanmıştır. Immünsupresif tedavinin erken döneminde hastaya refakatçisinden COVID-19 enfeksiyonu bulaşmış olup, tedavinin sekizinci günü COVID-19 PCR testi pozitif gelmesi üzerine izolasyon sağlanarak eş zamanlı COVID-19 tedavisi verilmiştir. Favipiravir ve enoksaparin tedavisi 5 gün verildikten sonra kesilmiş olup, hastanın idame steroid tedavisine devam edilmiştir. Steroid tedavisinin SARS- CoV-2 de mortaliteyi azalttığı bilinmektedir (6). Özellikle oksijen ihtiyacı olan hastalarda 7-10 gün 6 mg deksametazon tedavisi önerilmektedir.

Bizim olgumuzda da intravenöz 64 mg metilprednizolon tedavisi alan hastada COVID-19 ile enfekte olduğu dönemde 64 mg metilprednizolon tedavisine devam edilmiş olup, takiplerinde tedavi dozu tedrici olarak azaltılmıştır.

Hastanın COVID-19 enfeksiyonu sırasında pnömoni tablosunun olmaması bir avantaj olup, COVID-19 kliniğinin daha hafif gittiği gözlemlenmiştir. COVID-19 PCR testinin negatifleşmesini takiben hastaya intravenöz siklofosfamid 500 mg tedavisinin ikinci dozu uygulanmıştır. Hastanın kreatininde belirgin azalma ve glomerüler filtrasyon hızında normale dönüş izlenmiştir. İki hafta sonra hastanın klinik durumunun iyiye gitmesi nedeniyle siklofosfamid tedavisine devam edilmiş ve steroid dozu tedrici olarak azaltılmıştır.

Sonuç olarak; hayatı tehdit edici organ tutulumu olan ANCA ilişkili vaskülit hastamıza, immünsupresif tedavi alırken SARS-CoV-2 enfeksiyonu bulaşmasına rağmen steroid ve immünsupresif tedaviye devam edildiği zaman hastamızın böbrek fonksiyonlarının belirgin şekilde düzeldiği görülmüştür. Ağır pulmoner tutulumun olduğu GPA hastalarında, COVID-19 enfeksiyonu eklenmesi halinde planlanacak tedavinin belirlenmesi için daha yüksek sayıda hastanın olduğu klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L, et al. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Sep;2(9):e549-e556.
2. Sharmeen S, Elghawry A, Zarlashat F, et al. COVID-19 in rheumatic disease patients on immunosuppressive agents. *Semin Arthritis Rheum*. 2020 Aug;50(4):680-686.
3. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V, et al. COVID-19 & ASD Italian Study Group. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol*. 2020 Nov;39(11):3195-3204.
4. Ferro F, Elefante E, Puxeddu I, et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. *Clin Exp Rheumatol*. 2020 May-Jun;38(3):373-382.
5. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jul;79(7):859-866.
6. Ruiz-Irastorza G, Pijoan JI, Bereciartua E, et al. Second week methylprednisolone pulses improve prognosis in patients with severe coronavirus disease 2019 pneumonia: An observational comparative study using routine care data. *PLoS One*. 2020 Sep 22;15(9):e0239401.
7. Liao Y, Wang X, Huang M, et al. Regulation of the p38 mitogen-activated protein kinase and dual-specificity phosphatase 1 feedback loop modulates the induction of interleukin 6 and 8 in cells infected with coronavirus infectious bronchitis virus. *Virology*. 2011;420:106-116.