

Nefes Darlığı ve Ateşle Başvuran HIV Pozitif Hasta

HIV Positive Patient with Respiratory Insufficiency

Ahmet Çağkan İNKAYA¹, Ebru ORTAÇ ERSOY², Serpil ÖCAL², Serhat ÜNAL¹

¹ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Ünitesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV) epidemisi ilk olarak akciğer kökenli mortalite ve morbidite olguları sonucunda fark edilmiştir. Pnömosistis pnömonisi, tüberküloz, atipik mikobakteri enfeksiyonları, sitomegalovirüs pnömonisi ve fırsatçı mantar enfeksiyonları sıklığıyla başvuran HIV pozitif kişilerde ayırıcı tanıda düşünülmelidir. On sekiz aydır kliniğimizde HIV ilişkili nefropati tanısıyla takip edilen 53 yaşındaki erkek hasta antibiyotik tedavisine rağmen düzelmeyen, nefes darlığı ve yüksek ateş sebebiyle başvurdu. Son bir yıldır viral replikasyonu tam olarak baskılanmıştı. İnfluenza, konjuge ve polisakkarid pnömokok aşılı yapılmıştı. Masif pulmoner tromboemboli tespit edildi ve fibrinolitik tedavi uygulandı. Bu yazıda, 53 yaşındaki erkek hastada gelişen pulmoner tromboembolizm olgusu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: HIV enfeksiyonu; HIVAN; Tromboemboli; Fibrinolitik tedavi

SUMMARY

HIV Positive Patient with Respiratory Insufficiency

Ahmet ÇAĞKAN İNKAYA¹, Ebru ORTAÇ ERSOY², Serpil ÖCAL², Serhat ÜNAL¹

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

² Intensive Care Unit, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Hacettepe, Ankara, Turkey

HIV epidemic, itself, was first diagnosed after lung related mortality and morbidity among young men. Pneumocystis pneumonia, tuberculosis, atypical mycobacterial infections, cytomegalovirus (CMV) pneumonia and opportunistic fungal infections must be remembered in the differential diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) positive patients presenting with respiratory distress. A fifty-three year-old male patient with HIV associated nephropathy applied to our clinic due to fever and respiratory distress, which did not respond to broad-spectrum antibacterial treatment. HIV viral replication was suppressed for a year. His vaccination status was up-to-date against seasonal influenza and pneumococci. Massive pulmonary thromboembolism was diagnosed. The patient was put on a fibrinolytic treatment.

Key Words: HIV infection; HIVAN; Thromboembolism; Fibrinolytic therapy

GİRİŞ

Sağkalım sürelerinin uzaması, daha başarılı antiretroviral tedaviler (ART)'in ortaya çıkması sayesinde insan immünyetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte bireylerde farklı komorbiditelerin önemi artmaya başlamıştır. Akciğer kökenli komorbiditeler son yıllarda değişen epidemiyolojileriyle dikkat çekmektedir^[1]. HIV epidemisinin başlangıcında önemli bir morbidite sebebi olan akciğer infeksiyonları, son yıllarda yerini sağlıklı insanlarda da görülen morbiditelere bırakmaktadır. Fırsatçı akciğer infeksiyonları, konağın güncel CD4 sayısına paralel bir epidemiyoloji gösterir. CD4 T hücre sayısı 200/µL'den fazla olan bireylerde HIV ile ilişkili fırsatçı infeksiyonlar nadiren gözlenir. Halbuki *Mycobacterium tuberculosis* infeksiyonu CD4 T hücre sayısından bağımsız olarak gelişebilmektedir. CD4 T hücre sayısı 200/µL'nin altına düştüğünde pnömosistis pnömonisi (PCP), 100/µL'nin altına düştüğünde pulmoner toksoplazma infeksiyonu ve 50/µL'nin altına düştüğünde de sitomegalovirüs (CMV), invaziv pulmoner aspergilloz, atipik mikobakteri ve endemik mantar infeksiyonları (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*) akla gelmelidir^[1]. Bununla beraber HIV enfekte kişilerde, akut bronşit, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), bronş kanseri ve akciğer fibrozisi gibi HIV negatif kişilerde gözlenen akciğer hastalıkları da saptanır. Bu olgu sunumunda solunum sıkıntısı ve ateşle başvuran HIV pozitif kişilerde nefes darlığına neden olabilecek tanılar tartışılmıştır.

OLGU SUNUMU

On sekiz aydır HIV ilişkili nefropati (HIV associated nephropathy-HIVAN) tanısıyla tenofovir/emtrisitabin ve efavirenz kullanan 53 yaşındaki erkek hasta iki hafta önce başlayan nefes darlığı, öksürük, balgam, ateş, miyalji, bulantı ve kusma şikayetleriyle kliniğimize başvurdu. Hikayesinden sekiz yıl önce derin ven trombozunu takiben pulmoner tromboemboli geçirdiği ve bu nedenle asetilsalisilik asit kullandığı öğrenildi. Bununla beraber HIVAN tanısı olan hastanın proteinüri tedavisi için ramipril 5 mg/gün ve esansiyel tremor tedavisi için propranolol kullandığı öğrenildi. Hastanın 19 aydır düzenli olarak ART kullandığı, HIV replikasyonunun 12 aydan daha uzun bir süredir baskılandığı, CD4 T hücre sayısının 500/mm³'ün

üzerinde olduğu belirlendi. Hasta sigara kullanmıyordu, tanıdan sonra pnömokok (sırasıyla konjuge ve polisakkarid) ve yıllık influenza aşılması yapılmıştı. İlk muayenesinde vücut sıcaklığı 38°C, nabız 100/dakika, solunum sayısı 25/dakika ve tansiyonu 100/60 mmHg olarak ölçüldü. Solunum sistemi muayenesinde kaba ralleri mevcuttu. Triküspid odakta 1/6 derece sistolik üfürüm duyuluyordu. Akciğer grafisinde sağ parakardiyak infiltrasyon ve çizgisel atelektazi tespit edildi ve D-dimer 33 mg/L bulundu. Kan gazında, PaCO₂: 24.6 mmHg, PaO₂: 83.9 mmHg, SaO₂: %96.4 olarak tespit edildi. Toraks tomografisinde inferior vena kavadan sağ atriyuma uzanan trombüs izlendi. Transtorasik ekokardiyografisinde sağ boşluklarda genişleme, 2-3. derece triküspid yetmezliği ve masif pulmoner tromboemboli (PTE) bulguları izlendi ve pulmoner arter basıncı 70 mmHg (pulmoner hipertansiyon = ortalama pulmoner arter basıncı > 25 mmHg) olarak ölçüldü^[1]. Ayrıca sağ ventrikül duvarında PTE hastalarında gözlenen özel bir hareket bozukluğu (Mc Conell bulgusu) gözlemlendi. Alt ekstremitte venöz Doppler ultrasonografi görüntülemesinde derin ven trombozu saptanmadı. Kanda troponin düzeyi normal, pro-BNP (pro-B tipi natriüretik peptid) düzeyi yüksek bulundu. Hastaya yoğun bakım şartlarında fibrinolitik tedavi uygulanmasına karar verildi. 100 mg doku plazminojen aktivatörü tedavisi iki saatte tamamlandıktan sonra 1500 ünite/saat heparin infüzyonu başlandı. Genel durumu iyi, vitalleri stabil seyreden hasta 24 saatin sonunda servise tekrar kabul edildi. Yirmi dört saatin sonunda heparin kesilerek enoksaparin başlandı. Hastanın ertesi gün yapılan kontrol ekokardiyografisinde trombüs ile uyumlu görüntü izlenmedi, birinci derece triküspid yetmezliği saptandı ve pulmoner arter basıncı 45 mmHg olarak ölçüldü. Kabul anında 1.68 mg/dL gelen kreatinin değeri trombolitik tedaviyi takiben 1.31 mg/dL'ye geriledi. Renal ultrasonografisi önceki görüntüleme sonuçlarından farksızdı ve sol böbrek orta kesimde 31 x 34 mm boyutunda kortikal kist haricinde bir bulgu gözlenmedi. Yirmi dört saatlik idrarında total protein 1301.3 mg/gün, albumin 202.4 mg/gün olarak saptandı. Trombofil paneli sonucunda heterozigot MTHFR (677) mutasyonu ve homozigot PAI mutasyonu (4G/4G) tespit edildi. Serum ANA, anti-dsDNA, antikardiyolipin, antifosfolipid, ENA ve ANCA ise

negatif geldi. HLAB*5701 alleli negatif bulundu. Takip tanıları arasında HIVAN da bulunan hastada tenofovir ilişkili nefrotoksisiteden kaçınmak için tenofovir/emtrisitabin ve efavirenz kesilerek abakavir/lamivudin ve dolutegravir başlandı. Genel durumu iyi, vital bulguları stabil seyreden hasta ömür boyu devam etmek üzere kumadinize edilerek taburcu edildi.

TARTIŞMA

HIV pozitif kişiler akciğer kökenli komorbiditeler açısından risk altındadır ayrıca viral replikasyonun baskılanması ve CD4 sayısının artışı infeksiyöz pulmoner komplikasyonları azaltır^[2]. Dolayısıyla ART sayesinde fırsatçı infeksiyonların insidansı gerilemiş ve bu pulmoner sebeplerle mortalite azalmıştır^[2,3]. Akciğer tutulumuyla başvuran hastalarda ayrıntılı hikaye alınması hastanın seyahat, maruziyet ve alışkanlık bilgilerinin öğrenilmesi gerekir. Olgunun kemoprofilaksi ve asılama geçmişi sorgulanmalıdır^[3]. Olgumuzda, CD4 sayısı sürekli olarak 500/mm³'ten yüksek seyrettiği için fırsatçı patojenlere bağlı akciğer tutulumu düşünmedik.

HIV infekte kişilerde CD4 sayısından bağımsız olarak KOAH, bronş kanseri, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner fibrozis daha sık görülmektedir^[2]. Astım ve HIV infeksiyonu ilişkisi ise halihazırda tartışmalıdır^[2,4]. HIV infeksiyonu trombositopeniye ve çeşitli kanama bozukluklarına neden olabilir^[5]. Hiperfibrinojenemi en sık olmak üzere kısalmış protrombin zamanı (PT), trombositopeni, hipofibrinojenemi, uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve trombositoz HIV pozitif kişilerde saptanan hemostaz kusurlarıdır^[6]. Olgunun öyküsünde tromboemboli hikayesi olması ve plazma D-dimer düzeyinin artmış (33 mg/L) olması sebebiyle muhtemel bir PTE'yi ekarte edebilmek için PTE protokollü akciğer tomografisi istendi. Akciğer tomografisinde masif PTE tespit edildi. D-dimer, akut venöz tromboemboli (VTE) olgularında yükselmektedir. D-dimer, kantitatif ELISA veya turbidometrik olarak 500 µg/L'den yüksek saptandığında VTE'yi belirlemede çok duyarlıdır (> %95)^[7].

Kesin epidemiyolojik veriler bulunmamakla birlikte PTE, 1000 kişi yılında 1-1.5 olgu şeklinde kadınlarda biraz daha sıklıkla gözlenen hayati tehlikeye sebep olabilen bir hastalıktır^[7]. VTE geli-

şimi için çeşitli risk grupları tanımlanmıştır. HIV infeksiyonu ve VTE ilişkisi sınırlı sayıda çalışmaya konu olmuş güncel bir antitedir. HIV infeksiyonu VTE riskini 2-10 kat artırmaktadır^[8-10]. HIV pozitif kişilerin postmortem otopsilerinde yüksek oranda PTE saptanmaktadır^[11]. HIV infekte kişilerde VTE sağlıklı nüfusa göre 20 yıl daha erken görülmektedir^[11,12]. Proteaz inhibitörü kullanan hastalarda VTE daha sık karşımıza çıkabilmektedir^[13,14]. Ayrıca HIV pozitif kişilerde uygun anti-koagülasyona rağmen trombüsün çözülmesi de geç olabilmektedir^[14]. HIV pozitif kişilerde, hepatit C virüsü (HCV) ve CMV koinfeksiyonu VTE riskini artırmaktadır^[15]. HIV infekte kişilerde ortaya çıkan bu hiperkoagülabilite halinin sebebi devam eden kronik inflamasyon ve kronik immün aktivasyonla ilişkilendirilmektedir^[16]. ART, viral replikasyonu ve immün aktivasyonu azaltsa da pıhtılaşma kusurları sebat ederek AIDS dışı hastalıkların patogenezi katkıda bulunur. CMV ve HCV gibi koinfeksiyonlar varlığında gözlenen yüksek VTE riski, artmış immün aktivasyona bağlı olabilir^[17]. Yaş, VTE için önemli bir risk faktörüdür. HIV pozitif kişilerdeki inflamasyon ve pıhtılaşma belirteçlerindeki değişimler sağlıklı yaşlı nüfustaki değişimlere çok benzemektedir (endotelial nitrik oksit sentezinde azalma, artmış trombosit aktivasyonu, D-dimer, faktör 8, 9, 11, fibrinojen ve von Willebrand faktör düzeylerindeki artma). Sağlıklı kişilere kıyasla değişmiş inflamatuvar aktivite gösteren HIV pozitif bireylerin kronolojik olarak aynı yaşta oldukları sağlıklı akranlarından, biyolojik olarak daha yaşlı oldukları savlanmaktadır^[18,19]. Son yıllarda bu durumu tanımlamak için Guaraldi tarafından hızlanmış immün yaşlanma "accelerated immune ageing" kavramı önerilmiştir^[20].

Olgumuzun genetik incelemesinde sadece homozigot c677t MTHFR mutasyonu tespit edildi. Bu mutasyon kendi başına VTE için yeterli yatkınlık oluşturmamaktadır.

VTE tedavisi konusunda çeşitli rehberler yayımlanmıştır. Tedavinin amacı erken ve uzun dönemde gelişecek komplikasyonların engellenmesidir. Antikoagülasyon tedavinin temel direği olarak karşımıza çıkmaktadır. Tanı konulduğunda hatta şüphe varlığında erken dönemde heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisine başlanmalı, bu tedaviyi K vitamini antagonist (kumadin)

izlemelidir. PTE tedavisi ise esas olarak VTE gibi uygulanabilse de hemodinamik açıdan bozulan masif PE hastalarında trombolitik tedavi uygulanabilir. Olgumuzda pulmoner arter basıncının yüksek sistolik kan basıncının düşük oluşu, takipne varlığı ve sağ ventrikül işlevlerinde bozulmanın başlaması sebebiyle ciddi pulmoner tromboemboli düşünüldü. Bazı otörler ekokardiyografik değerlendirmenin ve serum troponin ölçümlerinin trombolitik tedavi öncesi araştırılması ve hastaların bu şekilde sınıflandırılması gerektiğini vurgulamaktadır. Hastamızda da trombolitik tedavi öncesi gerekli testler yapılmış ve olgu tromboliz süresince yoğun bakım ünitemizde 48 saat süreyle takip edilmiştir^[7].

Sonuç olarak HIV pozitif hastalarda eşlik eden hastalıkların sıklığı artmaktadır. HIV enfeksiyonunun doğal seyirinde gözlenen aşırı inflamatuvar aktivite bu eşlik eden hastalıklara yol açmaktadır. Komorbiditelerin etkin olarak takibi için ekip çalışması gereklidir.

KAYNAKLAR

- Schaaf B, Hower M. HIV and Pulmonary Medicine in HIV 2012/2013. In: Hoffmann C, Rockstroh JK (eds). Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2012:554-60.
- Grubb JR, Moorman AC, Baker RK, Masur H. The changing spectrum of pulmonary disease in patients with HIV infection on antiretroviral therapy. *AIDS* 2006;12:1095-107.
- Crothers K, Huang L, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST, Rodriguez-Barradas MC, et al. HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:388-95.
- Poirier CD, Inhaber N, Lalonde RG, Ernst P. Prevalence of bronchial hyper responsive ness among HIV-infected men. *American journal of respiratory and critical care-medicine* 2001;164:542-5.
- Hekimoglu CH, Kaptan F, Vardar I, Ural S, Turker N, Ormen B, et al. Thrombocytopenia in human Immunodeficiency virus infected patients: investigation of the frequency thrombocytopenia and the related factors. 14th European AIDS Conference Scientific Abstracts. 2013;157.
- Tene L, Tagny CT, Mintya-Ndoumba A, Fossi VN, Mbanya D. Haemostatic trends in HIV infected individuals in Yaoundé, Cameroon: a pilot study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis* 2014;25:422-5.
- Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *The Lancet* 2012;379:1835-46.
- Bibas M, Biava G, Antinori A. HIV associated venous thrombo embolism. *J Hematol Infect Dis* 2011;3:e2011030.
- Ahonkhai A, Gebo K, Streiff M, Moore R, Segal JB. Venous thrombo embolism in patients with HIV/AIDS a case control study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;48:310-4.
- Klein SK, Slim EJ, de Kruif MD, Keller TT, ten Cate H, van Gorp EC, et al. Is chronic HIV infection associated with venous thrombotic disease? A systematic review. *Neth J Med* 2005;63:129-36.
- Jacobson MC, Dezube BJ, Abouafia DM. Thrombotic complications in patients infected with HIV in the era of highly active anti retroviral therapy: a case series. *Clin Infect Dis* 2004;39:1214-22.
- Sule AA, Pandit N, Handa P, Chadachan V, Tan E, Sum FN, et al. Risk of Venous Thrombo embolism in Patients Infected with HIV: A Cohort Study. *Int J Angiol* 2013;22:95-100.
- Shen YMP, Frenkel EP. Thrombosis and a hypercoagulable state in HIV infected patients. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2004;10:277-80.
- Sule AA, Pandit N, Handa P, Chadachan V, Tan E, Sum FN, et al. A case series of HIV seropositive patients and hypercoagulable state is it difficult to treat even with the rapetic anticoagulation? *Int J Angiol* 2013;22:105-8.
- Michele B, Biava G, Antinori A. HIV infection as a permanent, acquired risk factor for VTE *Nature Reviews Cardiology* 2014;11:321.
- Baker JV, Brummel Ziedins K, Neuhaus J, Duprez D, Cummins N, Dalmau D, et al. HIV replication alters the composition of extrinsic pathway coagulation factors and decreases thrombin generation. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000264.
- Baker JV. Chronic HIV disease and activation of the coagulation system. *Thrombosis Research* 2013;132:495-9.
- Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, et al. Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med* 2008;21:5:e203.
- Neuhaus J, Jacobs DR Jr, Baker JV, Calmy A, Duprez D, La Rosa A, et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J Infect Dis* 2010;192:1788-95.
- Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, et al. Premature age related comorbidities among HIV infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis* 2011;53:1120-6.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Ahmet Çağkan İNKAYA
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Sıhhiye, Ankara-Türkiye
E-posta: inkayaac@yahoo.com