



Gastrointestinal Sistem Kanaması Bulguları ile Başvuran Böbrek Nakilli Bir Hastada Sitomegalovirüs Duodeniti: Olgu Sunumu

Cytomegalovirus Duodenitis in a Renal Transplant Patient Presenting with Signs of Gastrointestinal Bleeding: A Case Report

Atilla Bulur, Uğuray Payam Hacısalıhoğlu*, Özgür Merhametsiz**, Mehmet Emin Demir**

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

***İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Patoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

****İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gaziosmanpaşa Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye*

Öz

Sitomegalovirüs (CMV) bağışıklığı baskılanmış hastalarda birçok organ sisteminde fırsatçı enfeksiyonlara yol açan yaygın görülen bir virüstür. Böbrek nakilli hastalarda da CMV enfeksiyonları önemli bir sorundur. CMV enfeksiyonu gastrointestinal sistemde (GİS) sıklıkla komplikasyonlara neden olur. CMV duodenit tablosu ise GİS içerisinde çok nadir görülen bir tutulumdur. CMV enfeksiyonu bulbus ve duodenumda erozyon, ülser, yapışıklık, perforasyon ve kanama gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Bizim olgumuz böbrek naklinden 10 ay sonra üst GİS kanama bulguları ile başvurmuş ve yapılan endoskopik incelemede antrum ve bulbusta ülserler görülen, alınan duodenal biyopsilerde CMV için tipik inklizyon cisimcikleri ve intranükleer CMV immünreaktivitesi tespit edilen ve antiviral tedavi ile yakınmaları gerileyen bir olgudur.

Anahtar Sözcükler: CMV, gastrointestinal kanama, böbrek nakli

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) is a common virus that causes opportunistic infections in many organ systems in immunocompromised patients. CMV infections are also an important problem in renal transplant patients. CMV infection often causes complications in gastrointestinal system (GIS). CMV duodenitis is a very rare involvement in the GIS. CMV infection can lead to complications, such as erosion, ulcer, adhesion, perforation and bleeding in the bulbus and duodenum. Our case was admitted with the signs of upper GIS bleeding 10 months after renal transplantation. Ulcers in the antrum and bulbus were observed in the endoscopic examination, typical inclusion bodies for CMV and intranuclear CMV immunoreactivity were detected in duodenal biopsies, and complaints regressed with antiviral treatment.

Keywords: CMV, gastrointestinal bleeding, renal transplantation

Giriş

Sitomegalovirüs (CMV) primer enfeksiyon sonrası latent hale gelen, özellikle bağışıklığı baskılanmış konaklarda reaktivasyon ile yeniden enfeksiyona neden olabilen dünyada yaygın görülen bir virüstür. Böbrek nakli gibi solid organ nakli uygulanan hastalarda CMV enfeksiyonu sıkça görülebilir. CMV gastrointestinal sistemi (GİS) sıklıkla tutar, en sık kolon tutulumu görülmekte olup, mide ve özofagusta da tutulum görülebilmektedir. Duodenal

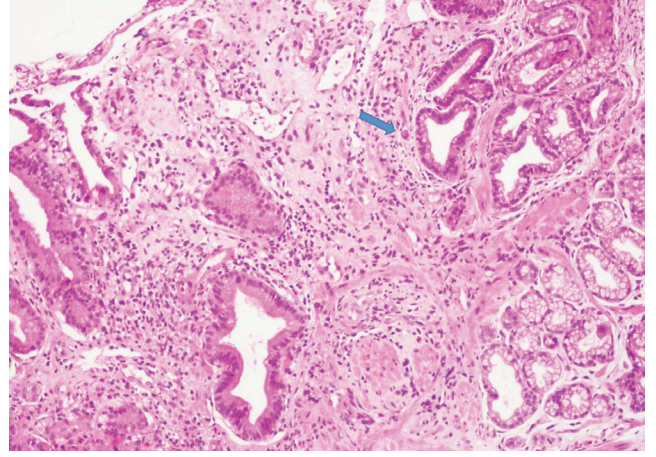
tutulum ise alışlagelmiş bir lokalizasyon değildir (1-3). Virüs ile enfekte olan GİS tutulumlu hastalar genellikle asemptomatik olmakla birlikte karın ağrısı, şişkinlik, ülser, reflü, bulantı, ishal, rektal kanama, kilo kaybı gibi uzun süreli semptomlarla başvurabilirler. CMV duodenit tablosunda oluşabilecek ülserler GİS kanamaya yol açabilir (4-6). CMV enfeksiyonunun tanısında serum ve plazma örneklerinden bakılabilen viral yükü gösteren kalitatif ve kantitatif polimeraz zincir reaksiyon (PCR) testlerinin faydası

pek çok çalışmada gösterilmiştir, ancak bazen bu testler negatif sonuçlanabilmektedir. Tanıda altın standart CMV enfeksiyonuna özgü inklizyonların veya immünohistokimya boyamasının doku örneklerinde gösterilmesidir (7,8).

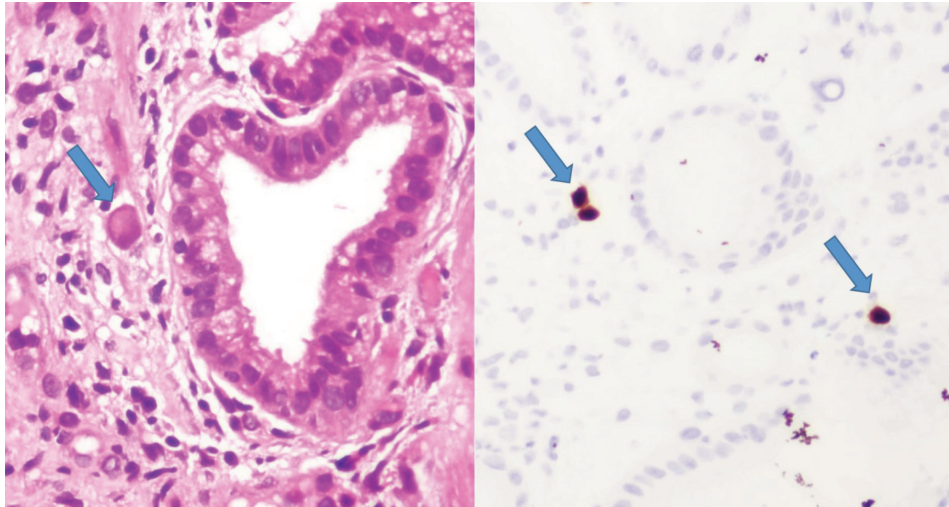
Olgu

Altmış yaşında, bilinen diabetes mellitus, kronik iskemik kalp hastalığı ve 10 ay önce diyabetik nefropatiye sekonder kronik böbrek yetmezliği tanısı ile hastanemizde canlı vericiden böbrek nakli yapılmış olan erkek hasta; bir haftadır siyah renkli dışkılama, halsizlik, gaz, şişkinlik yakınmaları ile gastroenteroloji polikliniğimize başvurdu. Takrolimus, mikofenolat mofetil, prednizolon, asetil salisilik asit (ASA), klopidogrel, uzun ve kısa etkili insülin ve pantoprazol tedavileri almakta idi. Anamnezi derinleştirildiğinde bir haftadır dışkısının katran gibi siyah renkte, yumuşak kıvamda ve kötü kokulu olduğunu, mide kanaması geçirdiğini düşünerek ASA ve klopidogrel tedavilerini kestiği öğrenildi. Ayrıca birkaç aydır halsizlik, iştahsızlık, gaz, şişkinlik, karın ağrısı, kilo alamama ve ara ara ishal yakınmalarının olduğu öğrenildi. Hastanın fizik muayenesinde soluk ve halsiz görünümdeydi, vital bulguları stabil, batında hassasiyet yoktu, rektal tuşede siyah, sıvı kıvamda dışkı (melena) olduğu görüldü. Hasta servisimize yatırılarak, yakın vital bulgu takibine alındı, oral alımı sonlandırılıp parenteral pantoprazol infüzyon tedavisi başlandı. Laboratuvar incelemelerinde hemogloblin (Hb): 11,2 gr/dL (normal aralık: 12-16 gr/dL, 2 ay önceki kontrolde Hb: 12,1 gr/dL), hematokrit (Hct): %31, transferrin satürasyonu: %22 olarak tespit edildi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Hastaya aynı gün özofagogastroduodenoskopi (ÖGD) işlemi yapıldı, incelemede antrumda benign görünümde ülserler

(Forrest sınıflamasına göre III), bulbusta ülserler (Forrest sınıflamasına göre III) ve duodenumda eritemli görünüm izlendi, kanama bulgusu izlenmedi, antrum, korpus, incisura ve duodenumdan çoklu biyopsiler alındı. Hastadan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesinde *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) negatif gastrit, malignite bulgusu içermeyen antrum ülser çevresi doku örnekleri, fokal aktif duodenit rapor edildi. Ayrıca duodenumda hematoksilen ve eozin boyası ile lamina propria lenfoplazmositer hücrelerin yanısıra CMV ile enfekte stromal hücrede tipik eozinofilik inklüzyonlar (Resim 1) ve büyük büyütmede CMV inklizyonu ve intranükleer CMV immünreaktivitesi tespit edildi (Resim 2). Bunun üzerine periferik kandan PCR yöntemi ile CMV DNA tetkiki istendi, negatif olarak rapor edildi. Ardından halsizlik, kilo alamama, dispeptik



Resim 1. Duodenumda, CMV ile enfekte (mavi ok) stromal hücrelerde eozinofilik inklüzyonlar
CMV: *Sitomegalovirüs*



Resim 2. Duodenumda büyük büyütmede CMV inklizyonu (soldaki resim ve mavi ok) ve immünohistokimyasal olarak enfekte hücrelerde intranükleer CMV immünreaktivitesi (sağdaki resim ve mavi ok). Hematoksilen & Eozin x400; CMV immünohistokimya x400
CMV: *Sitomegalovirüs*

yakınmalar, geçirilmiş üst GİS kanama bulguları ile birlikte histopatolojik olarak kanıtlanmış invazif CMV duodenit tanısı ile immünsupresif tedavisi azaltıldı ve mikofenolat mofetil tedavisi kesilip, günde iki doz halinde intravenöz 5 mg/kg gansiklovir tedavisi başlanma kararı alındı, almakta olduğu diğer immünsupresif olan oral prednizolon 5 mg tedavisine ise devam edildi. Hastanın izlemlerinde yakınmalarının azaldığı, kanama semptomunun olmadığı, Hb/Hct takiplerinde düşme olmadığı görülmüş ve valgansiklovir 900 mg/gün oral tedavisi ile tedavi 21 güne tamamlanıp kesilmiştir. Tedavi sonrası kontrol CMV DNA, ÖGD ve kolonoskopi yapılmış, PCR testi sonucunda CMV DNA saptanmamış, antrum ve bulbustaki ülserlerde regresyon görülmüş, duodenal mukozadan biyopsi alınmış ve histopatolojik incelemelerde CMV enfeksiyonu lehine bulgu izlenmemiş, ileokolonoskopisi normal saptanmıştır.

Tartışma

CMV tüm dünyada, yaş, cinsiyet veya ırk ayırt etmeksizin yaygın olarak enfeksiyona neden olan Herpes virüs ailesinden bir virüstür (5). CMV'ye bağlı hastalık spektrumu genişletir ateşli sendromlar, pnömoni, hepatit, ensefalit, retinit, özofajit ve kolit en sık görülen tablolardır. CMV enfeksiyonları böbrek nakilli hastalar gibi bağışıklığı baskılanmış hastalarda önemli bir fırsatçı patojendir, hatta bu hastalarda greft rejeksiyonunu tetikleyebilir. Literatür incelendiğinde CMV enfeksiyonları böbrek nakilli hastalarda nakil sonrası ilk bir yılda daha fazla görülmektedir, bizim vakamızda da nakil sonrası onuncu ayda CMV duodenit tanısı koyulmuştur (4). Hastalar genellikle asemptomatik olmakla birlikte karın ağrısı, şişkinlik, ülser, reflü, bulantı, ishal, rektal kanama, kilo kaybı gibi uzun süreli GİS semptomlarının ve bulgularının varlığında CMV'nin GİS tutulumu akla gelmelidir (5,6). Olgumuzda olduğu gibi Bernard ve ark.'nın (4) sunduğu pediyatrik böbrek nakilli bir hastada CMV duodenit olgusu ve üst GİS kanaması bildirilmiştir. Bonetti ve ark.'nın (9) yaptığı 30 hastalık çalışmada üst GİS'de en sık mide (özellikle antrum), ardından özofagus tutulumu bildirilmiştir, CMV duodenit ise bir olguda tespit edilmiştir. Bizim olgumuzda olduğu gibi CMV duodenit olguları çok nadir görülmektedir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda CMV'nin alt GİS'ye göre üst GİS'de daha kolay hastalık oluşturabildiği belirtilmektedir (1-3). Bizim olgumuzda *H. pylori* negatif saptanmıştı ve çok muhtemel bu ülserler CMV enfeksiyonuna ve/veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımına sekonder gelişmişti. Bu ülserlere sekonder olarak da üst GİS kanama gelişmişti, çünkü ASA ve/veya klopidogrel tedavileri alan hastalarda ülser kanamaları daha sık gelişebilmektedir. Bağışıklığı baskılanmış bir hastada CMV hastalığının tanısı seroloji, kalitatif ve kantitatif

PCR testleri, pp65 antijenemisi, kültür ve histopatoloji ile konulabilir (7,8). İnvazif GİS tutulumunda plazma veya serumda CMV DNA testleri bazen negatif saptanabilir, bu durumlarda tanı kültür ve histopatoloji ile konabilir. CMV enfeksiyonunun tanısında ve tedavinin takibinde plazma ve serumdan bakılabilen viral yükü gösteren kantitatif PCR testlerinin faydası pek çok çalışmada gösterilmiştir, ancak invazif CMV enfeksiyonunda CMV inklizyonlarının veya CMV'ye özgü immünhistokimya boyamasının doku örneklerinde gösterilmesi tanıda altın standarttır (7,8). Duran ve ark.'nın (10) yaptığı seksen bir solid organ nakli yapılmış (çoğunlukla böbrek ve karaciğer) hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada biyopsi ile kanıtlanmış 20 GİS tutulumlu CMV olgusu bildirilmiş olup, bu hastaların üçünde CMV DNA negatif olarak tespit edilmiştir, GİS tutulumlu CMV enfeksiyonu tanısında PCR yöntemi ile tanı duyarlılığı %85, özgüllüğü ise %95 olarak bildirilmiştir (11). Bizim olgumuzda da serumda PCR yöntemi ile bakılan CMV DNA testi negatif saptanmış, duodenal biyopsilerde inklizyon cisimcikleri ve CMV'ye özgü immünhistokimya boyaması net olarak gösterilmiştir. CMV'nin GİS tutulumu olan hastalarda azatiyopurin ve mikofenolat mofetil tedavilerinin kesilmesi önerilmektedir, biz de nefroloji ve enfeksiyon hastalıkları görüşü de alarak mikofenolat mofetil tedavisini kesip, prednizolon tedavisine devam ederek, günde iki doz halinde 5 mg/kg gansiklovir tedavisi başladık (12). Hastanın izlemlerinde yakınmalarının azaldığı, kanama semptomunun olmadığı, Hb/Hct ölçümlerinde düşme olmadığı görülmüş ve valgansiklovir 900 mg/gün oral tedavisi ile tedavi yirmi bir güne tamamlanıp kesilmiştir. Tedavi sonrası yapılan ÖGD'de CMV lehine histopatolojik bulgu izlenmemiş, ileokolonoskopik incelemesi normal saptanmış, CMV DNA negatif olarak rapor edilmiştir.

Olgumuzda bağışıklığı baskılanmış böbrek nakilli hastamız GİS kanama bulguları ile tarafımıza başvurmuş ve ÖGD'de antrum ve bulbusta ülserler görülmüş, alınan duodenal biyopsilerin histopatolojik incelemelerinde CMV duodenit tespit edilmiştir. Bu olgumuz ile GİS kanama bulguları ile başvuran bağışıklığı baskılanmış hastalarda çok nadir görülse de ayırıcı tanıda CMV duodenit tanısının düşünülmesi gerekliliği ortaya çıkmıştır.

Yazarlık Katkıları

Konsept: A.B. Dizayn: A.B., U.P.H. Veri Toplama veya İşleme: A.B., U.P.H., Ö.M., M.E.D. Analiz veya Yorumlama: A.B., Ö.M. Literatür Arama: A.B., U.P.H., Ö.M., M.E.D. Yazan: A.B.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis* 2006;43:1143-51.
2. Lee KG, Teo SH, Lim C, Loh A, Chidambaram V, Choo J. Severe gastrointestinal cytomegalovirus disease in two patients with renal vasculitis after immunosuppression. *Clin Nephrol* 2016;86:154-61.
3. Jang EY, Park SY, Lee EJ, et al. Diagnostic performance of the cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay in patients with CMV gastrointestinal disease. *Clin Infect Dis* 2009;48:e121-4.
4. Bernard R, Aljomah G, Klepper E, Mc Donough E. Cytomegalovirus Associated Duodenal Ulcer and Duodenitis in a Malnourished Pediatric Patient. *Case Rep Pediatr* 2017;2017:2412930.
5. Kano Y, Shiohara T. Current understanding of cytomegalovirus infection in immunocompetent individuals. *J Dermatol Sci* 2000;22:196-204.
6. Buckner FS, Pomeroy C. Cytomegalovirus disease of the gastrointestinal tract in patients without AIDS. *Clin Infect Dis* 1993;17:644-56.
7. Razonable RR, Hayden RT. Clinical utility of viral load in management of cytomegalovirus infection after solid organ transplantation. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:703.
8. Eguchi H, Horita N, Ushio R, et al. Diagnostic test accuracy of antigenaemia assay for PCR-proven cytomegalovirus infection-systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:907.
9. Reggiani Bonetti L, Losi L, Di Gregorio, et al. Cytomegalovirus infection of the upper gastrointestinal tract: a clinical and pathological study of 30 cases. *Scand J Gastroenterol* 2011;46:1228-35.
10. Duran CM, Marr KA, Arnold CA, et al. Detection of cytomegalovirus DNA in plasma an adjunct diagnosis for gastrointestinal tract in kidney and liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2013;57:1550.
11. Fisher CE, Alexander J, Bhattacharya R, et al. Sensitivity of blood and tissue diagnostics for gastrointestinal cytomegalovirus disease in solid organ transplants. *Transpl Infect Dis* 2016;18:372.
12. Razonable RR, Humar A. AST Infectious Disease Community of Practice. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013;13(Suppl 4):93.