

## SPLENEKTOMİLİ BİR SİSTEMİK LUPUS ERİTEMATOZUZ HASTASINDA AŞIYA RAĞMEN GELİŞEN PNÖMOKOK MENİNJİTİ

### STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE MENINGITIS FOLLOWING PNEUMOCOCCAL VACCINATION IN A SPLENECTOMIZED PATIENT WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Gönül ŞENGÖZ  
Sema GÜLDÜREN

Filiz YILDIRIM  
Şirin ELMİ

Kadriye KART YAŞAR  
Özcan NAZLICAN

SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

**Anahtar Sözcükler:** Meninjit, pnömokok meninjit, pnömokok aşısı, sistemik lupus eritematozus, splenektomi

**Keywords:** Meningitis, pneumococcal meningitis, pneumococcal vaccination, systemic lupus erythematosus, splenectomy

Geliş: 26 Eylül 2005

Kabul: 17 Temmuz 2007

## ÖZET

Bu olgu sunumunun amacı, bazı infeksiyonların gelişmesinde altta yatan hastalığın önemini vurgulamaktır. İkter ve splenomegali nedeniyle incelenen 26 yaşındaki kadın hastaya oto-immun hemolitik anemi tanısı sonrası steroid tedavisi başlanmış, anemisi tekrarlayınca *Haemophilus influenzae*, meningokok ve pnömokok aşıları yapıldıktan dört hafta sonra splenektomi uygulanmış. Aşılardan iki ay sonra yüksek ateş, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı, huzursuzluk yakınmaları ile başvuran hastada klinik ve laboratuvar bulguları ile pürülan meninjit saptanarak seftriakson (4g/gün) tedavisi başlandı. Beyin-omurilik sıvısı kültüründe *Streptococcus pneumoniae* üredi ve bakterinin penisilin G için MİK değeri 0,016 mg/L bulundu. Aşığı izleyerek infeksiyonun ortaya çıkış nedenleri araştırılırken yapılan muayene ve serolojik incelemeler sonucu hastada sistemik lupus eritematozus olduğu saptandı.

## SUMMARY

A 26-year old female patient with icterus and splenomegaly was diagnosed as autoimmune anemia and received steroid therapy. When the anemia reoccured, she was vaccinated for pneumococcus, meningococcus and *Haemophilus influenzae*. Following the vaccinations she underwent splenectomy. Two months after the vaccinations she was hospitalized with high fever, headache, confusion and agitation. The examination of her cerebro-spinal fluid (CSF) showed the presence of purulent meningitis. Ceftriaxon (4gr/day) was begun as treatment. *Streptococcus pneumoniae* grew in the CSF culture which showed a MIC value of 0,016 mg/L for Penicillin G. Further examinations and serologic tests revealed the presence of systemic lupus erythematosus as the underlying disease in this case of pneumococcal meningitis formerly vaccinated against *S. pneumoniae*.

## GİRİŞ

Sistemik lupus eritematozus (SLE), patojenik oto-antikorlar ve immun komplekslerle doku ve organ hasarı yapan, nedeni bilinmeyen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik immun bir hastalıktır. Hastaların %90'ı doğurganlık yaşındaki kadınlardır. Bu olgularda konjenital

olarak kompleman eksiklikleri, özellikle de C<sub>2</sub> eksikliği görülebilir. Bu, infeksiyonlara duyarlılık yaratarak hastalığın başlamasında kısmen rol alabilir (1, 2).

Yetişkinlerde pürülan meninjitin en sık rastlanılan etkeni %30-50 oranı ile *Streptococcus pneumoniae*'dir. Bu bakteri polisakkarit yapısındaki kapsül antijenlerine göre 90

serotipe ayrılır. Pnömonok infeksiyonlarının %68-97'sinde 12, 14 ve 23 antijenlerini taşıyan serotipler etkindir (3). Alkolizm, kafa travması, orak hücreli anemi, multipl miyelom, splenektomi ve genel zayıflık; pnömonok meninjitini hazırlayan önemli nedenlerdir (3). Tedavide kullanılan başlıca antibiyotik penisilindir, ancak 1967 yılından beri pnömonoklarda penisilin direnci bildirilmiştir (4).

Pnömonok infeksiyonlarının önlenmesi amacıyla risk altındaki kişilere aşı yapılmaktadır. En yüksek riskli grubu fonksiyonel veya anatomik asplenisi olanlar oluşturmaktadır. Polisakkarit pnömonok aşısı, *S. pneumoniae*'nin 23 farklı serotipinin pürifiye kapsüller polisakkarit antijenini içeren aşıdır. Yapılan çalışmalar aşının invazif hastalıkları önlemede % 56-81 arasında başarılı olduğunu ortaya koymuştur. Diabetes mellitusu, koroner vasküler hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, kronik pulmoner hastalığı ve anatomik asplenisi olan hasta gruplarında aşının etkinliği % 65-81 arasında iken, 65 yaş üzerindeki yetişkinlerde aşının koruyuculuğu % 75 olarak bulunmuştur (5).

## OLGU

Yirmi-altı yaşındaki kadın hasta; yüksek ateş, huzursuzluk, baş ağrısı, işitme kaybı ve bilinç bulanıklığı şikayeti ile başvurdu. Hastanın hikayesinden; altı ay önce oto-immun hemolitik anemi tanısı konarak steroid tedavisi başlandığı öğrenildi. Steroid tedavisi kesildikten sonra anemisi tekrarlayan hastaya *Haemophilus influenzae*, meningokok ve pnömonok aşılı yapıldıktan sonra splenektomi yapılmış.

Fizik muayenesinde; genel durumu kötü, ajite, ko-opere değil, aksiller ateş 38° C, nabız dakika sayısı 92 ve ritmik, kan basıncı 140/70 mmHg, ense sertliği ve Brudzinski belirtisi pozitif olarak saptandı.

Hastaya göz dibi incelemesinin ardından akut bakteri meninjitini ön tanısı ile lomber ponksiyon yapıldı; beyin-omurilik sıvısı (BOS) basıncı artmış, bulanık görünümde, Pandy (+++), lökosit sayısı 8000/mm<sup>3</sup> (%95 polimorf çekirdekli lökosit), BOS şekeri 1 mg/dL, eş zamanlı kan şekeri 249 mg/dL, protein 406 mg/dL olarak bulundu. Beyin-omurilik sıvısından yapılan Gram incelemesinde bol lökosit ve Gram pozitif diplokoklar görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı 70 mm/saat, hemoglobin 7.6 g/dL, hematokrit %23, lökosit 22.000/mm<sup>3</sup>, trombosit 369.000/mm<sup>3</sup> idi.

Hastaya akut pürülan meninjit tanısı ile seftriakson 2x2 g/gün İV yoldan verilerek tedaviye başlandı.

Beyin-omurilik sıvısında *S. pneumoniae* için latex aglütinasyonu pozitif reaksiyon verdi; BOS kültüründe *S. pneumoniae* üredi ve penisilin G için MİK değeri E test yöntemi ile 0,016 mg/L (duyarlı) bulundu.

Bir gün sonra hastanın bilinci açıldı, oryante ve ko-opere oldu, ajitasyonu kayboldu. Tedavinin üçüncü gününde ateşi düşen, lökositozu gerileyen hastanın, beşinci günde lökositozla birlikte tekrar ateşi yükseldi. Dudak kenarındaki herpetik lezyonları, kulak memesine dek yanağa yayıldı ve ağız içinde kandida lezyonları oldu.

Daha önceden oto-immun hemolitik anemi tanısı alan hastada yapılan göz dibi incelemesinde sol göz korneal bölgede 'subepitelial opasite' görüldü ve SLE lehine düşünüldü. Yapılan incelemelerde direkt ve indirekt Coombs, ANA, anti-dsDNA pozitif bulundu.

Hastaya 13. günde yapılan kontrol lomber ponksiyonu ile BOS bulgularının düzelmiş olduğu görülerek 14. günde antibiyotik tedavisi kesildi.

## TARTIŞMA

Sistemik lupus eritematozus etyolojisi bilinmeyen, doku ve hücrelerin oto-antikolar ve immün komplekslerin depolanması sonucu zarar gördüğü kronik bir hastalıktır. Deri bulgularından multisistemik tutulumu kadar geniş bir klinik dağılımı vardır. Bu hastalıkta poliklonal aktivasyon, B lenfosit hiperaktivitesi ve immün regülasyonda çeşitli anormallikler söz konusudur. Bunun sonucu olarak SLE'li hastalarda çok sayıda farklı oto-antikör bulunabilmekte, oto-antikör ve immün kompleks üretimi baskılanamamaktadır. İmmün yetmezlik oluşturan bu hastalıkta infeksiyon, morbidite ve mortalitenin önde gelen nedeni olmaktadır. Pnömonok infeksiyonlarına eğilim artmakta ve bu, bir risk faktörü oluşturmaktadır (6, 7).

Pnömonok aşılı kapsüller polisakkarit aşılardır ve 23 serotipe ait kapsüller polisakkarit içermektedir. Bu serotipler invazif infeksiyon etkenlerinin %85'ini kapsar. Aşı uygulamasından 2-3 hafta sonra sağlıklı erişkinlerin %80'inde aşı öncesine göre tip spesifik antikör titresinde iki kat veya daha fazla artış saptanır (5, 8). Ancak aşıya yanıt her serotip için eşit olmayabilir. Diğer yandan pnömonok infeksiyonlarından korunmak için gerekli antikör düzeyi tam olarak bilinmemektedir. Aşı uygulamasının pnömoniden çok bakteriyemi-meninjit gibi invazif infeksiyonların önlenmesinde etkili olduğu; başarısızlığın immün yetmezlikli hastalarda ve immün fonksiyonların kronik hastalık nedeni ile bozulduğu hastalarda daha sık olduğu

söylenbilir (9). Lupusta aşılama Aron-Moor ve ark. (10)'a göre, Truva atıdır. Çünkü aşı da infeksiyon hastalığı geçirmek gibi oto-immün yan etkilere neden olabilmektedir. Aşı yapmamak ise bu hastalarda invazif ağır infeksiyonlara neden olabilmektedir. Tarjan ve ark. (11), pnömokok aşısını izleyerek alevlenme olmadığını, kısa dönemde immünolojik parametrelerde değişiklikler olduğunu, ancak bunun normal sınırlar içinde kaldığını ve bazı aşı suşu polisakaritlerine karşı yeterli yanıtın oluşmadığını (özellikle 6B ve 23F) belirtmişler ve aşıya yanıtız hastalara da hayatı tehdit eden pnömokok infeksiyonlarını önleyen daha immunojenik aşılar önermişlerdir. Jarrett ve ark. (12) ise 38 SLE'li hastada, pnömokok aşı programını izleyerek bir ay ve bir yıl sonra antikor seviyelerini araştırmışlar ve normal kontrollere göre anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Ancak İspanya'da yapılan bir çalışmada (13), SLE'li hastalarda pnömokok aşısı sonrasında hastaların %85'inde koruyucu antikor geliştiği saptanmıştır. Benzer şekilde, 18 SLE'li hastada Elkayam ve ark. (14) tarafından yapılan çalışmada, olguların sadece %20'sinde antikor yanıtı gelişmemiştir. Erişkin aşılama programına aldığımız her hasta için gerekli olmamakla birlikte immun yetmezliği, tekrarlayan pnömokok infeksiyonu ve splenektomisi olan hastalarda

aşılama sonrası titre bakılması anlamlı olabilir (15). Sunulan hastada pnömokok aşısına rağmen pnömokok meninjit gelişmesi, aşının kapsamadığı farklı bir suş ile infeksiyon gelişmesine ya da aşıya karşı bağıışıklığın yeterli gelişmemiş olabileceği sonucuna bağlanmıştır.

Bölgemizde pnömokok suşlarına karşı yüksek penisilin direnci görülmemektedir. 2001 yılında yaptığımız bir çalışmada (16); 1995-2001 yılları arasında 38'i BOS'tan olmak üzere laboratuvarımızda izole edilen 138 pnömokok suşunun E test ile penisilin MİK değerleri araştırılmış, BOS'tan izole edilen orta duyarlı bir suş dışında tüm pnömokok suşları penisiline duyarlı bulunmuştur.

Tek başına splenektomi ya da SLE invazif pnömokok infeksiyonu için bir risktir. Sistemik lupus eritematozus ile birlikte splenektominin varlığı riski artırmaktadır. Ayrıca literatürde çok az sayıda da olsa SLE'ye bağlı otosplenektomiden söz edilmektedir (17). Bu olgularda da mutlaka aşının yapılması gerekliliğine dikkat çekilmektedir. Sonuç olarak, SLE'li hastalarda pnömokok aşısı güvenlidir ve büyük çoğunluğu koruyucu antikor düzeyleri geliştirir, bu nedenle Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) önerileri doğrultusunda hastalar aşılanmalıdır (4, 8).

#### KAYNAKLAR

1. Hahn BH. Systemic lupus erythematosus. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001: 1922-8.
2. Düzgün N. Sistemik lupus eritematozus. İliçin G, Ünal S, Biberöglü K, Akalın S, Süleymanlar G, ed. *Temel İç Hastalıkları*'nda. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 916-26.
3. Çetin ET, Derbentli Ş. Akut bakteriyel menenjit etkenleri. *KLİMİK Dergisi* 1988; 10: 5-8.
4. Hansman D, Bullen MM. A resistant pneumococcus. *Lancet* 1967; 2: 264-5.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease-recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46 (no. RR-8): 1-24.
6. Fessler BJ. Infectious disease in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16: 281-9.
7. Iliopoulos AG, Tsokos GC. Immunopathogenesis and spectrum of infections in systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 25: 318-36.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the immunization practices advisory committee pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR* 1989; 38: 64-76.
9. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2666-77.
10. Aron-Moor A, Shoenfeld Y. Vaccination and systemic lupus erythematosus: the bidirectional dilemmas. *Lupus* 2001; 10: 237-40.
11. Tarjan P, Sipka S, Marodi L, et al. No short-term immunological effects of Pneumococcus vaccination in patients with systemic lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 211-5.
12. Jarrett MP, Schiffman G, Barland P, Grayzel AI. Impaired response to pneumococcal vaccine in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1287-93.
13. Pisoni C, Sarano J, Benchetrit G, et al. Antipneumococcal vaccination in patient with systemic lupus erythematosus. *Medicina (B Aires)* 2003; 63: 388-92.
14. Elkayam O, Paran D, Caspi D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis* 2002 Jan 15; 34: 147-53.
15. Battafarano DF, Battafarano NJ, Larsen L, et al. Antigen-specific antibody responses in lupus patients following immunization. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1828-34.

16. Şengöz G, Ürkmez K, Yıldırım F, Kart H, Alıcı Ö, Nazlıcan Ö. Pnömonoklarda penisilin direnci, 10. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kongresi kitabında. İstanbul: KLİMİK Derneği, 2001: 10/57.
17. Santilli D, Govoni M, Prandini N, et al. Autosplenectomy and antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus: A pathogenetic relationship. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 33: 125-33.

#### İLETİŞİM

Dr. Filiz YILDIRIM  
SB Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği  
İSTANBUL