

# Propiltiourasil Tedavisi ile Gelişen Bir Alveoler Hemoraji Olgusu

Tülay BAKIRCI\*, Nilgün KALAÇ\*, Ebru Eylem TANSEL PÜTÜN\*, Ayşe S. TURGUT\*, H. Canan HASANOĞLU\*\*

\* Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
\*\* Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

## ÖZET

Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif küçük damar vaskülit propiltiourasil (PTU) kullanımının nadir bir komplikasyonu olarak bilinmektedir. Bir yıl süresince PTU kullanımından sonra alveoler hemoraji ve hematüri gelişen 45 yaşında ki bir kadın olgu kliniğimize kabul edildi. Bronkoalveoler lavaj (BAL)'ın sitolojik incelemesinde hemosiderin yüklü makrofajlar gözlendi ve BAL'da p-ANCA pozitif idi. Romatoid faktör, antinükleer antikor (ANA), antideoksiribonükleik asit antikor (anti-dsDNA), antiglomerül bazal membran antikor (AGBMA) gibi serolojik incelemeler negatif idi ve serum kompleman düzeyleri normal düzeylerde saptandı. Kortikosteroid tedavinin birinci ayında alveoler hemoraji ve hematüri tamamen geriledi. Bu olgu ile PTU'nun neden olduğu ANCA pozitif vaskülit nadir görülmesine rağmen, alveoler hemorajinin bir nedeni olarak ayırıcı tanıda düşünölmeli sonucuna varıldı.

**ANAHTAR KELİMELEER:** Alveoler hemoraji, vaskülit, PTU

## SUMMARY

### A ALVEOLAR HAEMORRHAGE CASE CAUSED BY PROPYLTHIOURACIL THERAPY

It is known that propylthiouracil (PTU) can cause antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-positive small vessel vasculitis as a rare complication. A 45-year-old woman who developed alveolar haemorrhage and haematuria after taking PTU for one year, was admitted. Bronchoalveolar lavage (BAL) with abundant haemosiderin-laden macrophages was positive for p-ANCA. Serological studies, including rheumatoid factor, antinuclear antibody, anti-double-stranded deoxyribonucleic acid (dsDNA) antibody, complement levels, and antiglomerular basement membrane antibody (anti-GBM ab) were negative or within normal limits. Alveolar haemorrhage and haematuria regressed completely in the first month of the corticosteroid therapy. In conclusion, although it is a rare complication, ANCA-associated vasculitis induced by PTU must be considered as a cause of alveolar haemorrhage.

**KEY WORDS:** Alveolar haemorrhage, vasculitis, PTU

## GİRİŞ

Propiltiourasil (PTU) kullanımı lökopeni, ateş, artirit, döküntü, lökositoklastik vaskülit ve lupus benzeri sendrom gibi çok çeşitli komplikasyonlara neden olmaktadır (1). Ayrıca PTU'nun difüz alveoler hemoraji (DAH) ve kresentik glomerülonefrit ile sonuçlanan antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) pozitif küçük damar vaskülitine de neden olduğu bildirilmiştir. Stankus ve arkadaşları, PTU tedavisinden sonra difüz pulmoner infiltrasyonla seyreden ANCA pozitifli bir olgu raporlamışlardır (2). Dolman ve arkadaşları da, ilk defa altı olguda PTU ile küçük damar vaskülitindeki ilişkiyi tanımlamışlardır (3). PTU'nun nadir görülen bir komplikasyonu olarak alveoler hemoraji ve mikrohematüri ile seyreden bir olgu literatür bilgileri ışığında tartışıldı.

## OLGU

Kırkbeş yaşındaki kadın hasta nefes darlığı, kan tükürme yakınmaları nedeniyle kliniğimize başvurdu. Yakınmaları yaklaşık beş gündür sürüyordu. Yaklaşık on gün öncesinde de olgunun gribal yakınmalarının olduğu öğrenildi. Multinodüler guatr nedeniyle 15 yıl önce parsiyel tiroidektomi geçiren hasta, bir yıl süresince 300 mg/gün dozunda PTU kullanmıştı. Olgunun PTU tedavisi, kliniğimize başvurusundan yaklaşık on gün önce uygulanan radyoaktif iyot tedavisi öncesinde kesilmişti.

Başvuru sırasında olgunun fizik muayenesinde; ateş: 37.2°C, nabız: 120/dakika, kan basıncı: 110/70 mmHg, solunum sayısı: 36/dakika idi. Solunum sistemi muayenesinde iki taraflı inspiratuar ral duyulması dışında, diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemelerinde hemoglobin 8.9 g/dL, beyaz küre 10.300/mm<sup>3</sup>, platelet 265.000/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı 120 mm/saat idi. Serum kalsiyum düzeyi 4.3 mg/dL, fosfor düzeyi 6.2 mg/dL idi. Diğer biyokimyasal parametreler normaldi. Tam idrar incelemesinde hematüri saptandı. Triiyodotironin (T<sub>3</sub>) 1.14 pg/mL, tiroksin (T<sub>4</sub>) 0.68 ng/mL, tiroid stimulan hormonu 0.03 ulu/mL idi. Antitiroglobulin antikor ve antimikrozomal antikor negatif idi.

Romatoid faktör, antinökleer antikor (ANA), anti-deoksiribonükleik asit antikor (anti-dsDNA), antiglomerül bazal membran antikor (AGBMA) negatif saptanan olgunun serum kompleman seviyeleri de

normal sınırlardaydı. Hastanın serumunda p-ANCA ve c-ANCA pozitif bulundu.

Posteroanterior akciğer grafisinde iki taraflı yaygın alveoler infiltrasyon saptandı (Resim 1). Toraks bilgisayar tomografisinde sağda daha belirgin olmak üzere her iki akciğeri hemen hemen tümüyle kaplayan heterojen mikronodüler ve ince retiküler tarzda infiltrasyon izlendi (Resim 2). Arteriyel kan gazı değerleri; pH: 7.48, PO<sub>2</sub>: 43 mmHg, PCO<sub>2</sub>: 36.2 mmHg, O<sub>2</sub> satürasyonu: %82.8 idi. Tedavinin ikinci günündeki difüzyon kapasitesi %69 olarak saptandı. Fiberoptik bronkoskopide endobronşiyal lezyona rastlanmadı. Bronkoalveoler lavaj (BAL) sitolojik incelemesinde hemosiderin yüklü makrofajlar saptandı ve BAL'da p-ANCA pozitif idi. Hastaya yapılan böbrek biyopsisi tanı için yeterli değil idi.

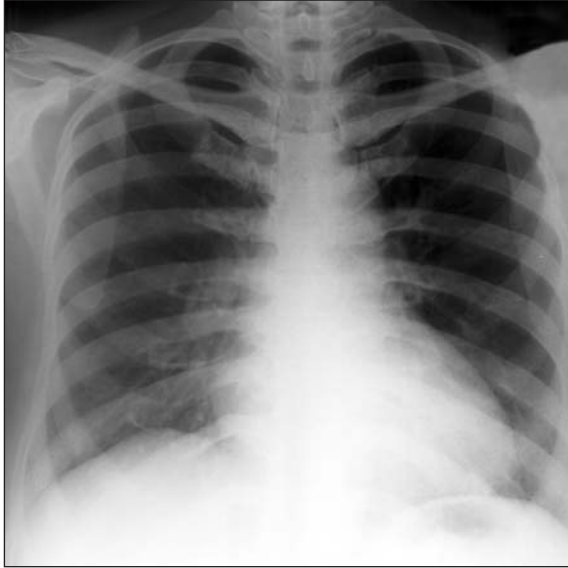


**Resim 1. PA akciğer grafisi: İki taraflı yaygın alveoler infiltrasyon.**



**Resim 2. Toraks BT kesiti. Her iki akciğerde yaygın mikronodüler ve ince retiküler infiltrasyon.**

Klinik ve radyolojik olarak, olguda alveoler hemoraji sendromlarından birisinin var olabileceği düşünülerek, başvurusunun birinci gününde 60 mg/gün kortikosteroid tedavisi başlandı. Kalsiyum replasmanı ve iki ünite eritrosit süspansiyonu transfüzyonu yapıldı. Tedavi ile semptomlar ve pulmoner infiltrasyonlar geriledi (Resim 3,4). Tedavinin birinci ayında serumda p-ANCA ve c-ANCA seviyelerinin anlamlı oranda düştüğü gözlemlendi. p-ANCA ve c-ANCA seviyeleri sayısal olarak raporlanmadığı için düşüklük sadece titreşel olarak saptanabildi.



**Resim 3. Tedavi sonrası lezyonlarda belirgin gerileme.**



**Resim 4. Toraks BT'de tedavi sonrası lezyonlarda belirgin gerileme.**

## TARTIŞMA

Nötrofillerin sitoplazmik komponentlerine karşı gelişen otoantikörler vaskülitte seyreden hastalıklarda önemli tanısal belirleyicilerdir. Klinik olarak iki tip ANCA vardır. c-ANCA çoğu olguda nötrofillerin sitoplazmik granüllerinde bir elastolitik nötral proteaz olan proteinaz-3'e karşı gelişir (PR3-ANCA) ve sitoplazmik-granüler bir immünfloresan boyanma paterni gösterir. p-ANCA ise sıklıkla nötrofillerin granüllerindeki miyeloperoksidaza karşı gelişir (MPO-ANCA) ve perinükleer ya da nükleer boyanma paterni sergiler (4). DAH ve kresentik glomerülonefrit (GN) ile sonuçlanan ANCA pozitif vaskülit PTU tedavisinin nadir görülen bir yan etkisidir (5-8).

Bosch ve arkadaşları, alveoler hemoraji ve böbrek tutulumu olan olgularda p-ANCA saptanmasının alveoler ve glomerüler kapilleriti desteklediğini raporlamışlardır (9). Bu nedenle olgumuzda akciğer biyopsisi yapılmamasına ve yapılan böbrek biyopsisinin de tanısal olmamasına rağmen serum ve BAL'da p-ANCA pozitif bulunduğundan, alveoler hemoraji ve hematürinin, alveoler ve glomerüler kapillerit nedeniyle olduğu düşünülmüştür. Alveoler kapillerit, Good-pasture sendromunda olduğu gibi AGBMA aracılığı ile, sistemik lupus eritematozus, mikst kryoglobulinemi ve Henoch-schönlein purpurasında olduğu gibi immün kompleks aracılığı ile ve de Wegener granülomatozisi, poliarteritis nodoza, pulmoner-renal sendromu ve izole pulmoner hemorajide olduğu gibi ANCA aracılığı ile pulmoner hemorajiye neden olur (9). PTU'nun neden olduğu vaskülit tedavi başlangıcından haftalar, aylar hatta yıllar sonra oluşabilmekte ve ANCA aracılığı ile pulmoner hemorajiye neden olan alveoler kapillerit grubu içerisinde incelenmektedir (10). Bir yıl süresince hipertiroidi nedeniyle PTU kullanan olgumuzda gelişen alveoler ve glomerüler kapillerit, p-ANCA ve c-ANCA pozitifliği dışında araştırılan diğer serolojik belirteçler negatif bulunduğundan, PTU'nun neden olduğu p-ANCA pozitif vaskülitte bağlandı. PTU'ya bağlı alveoler hemoraji olgularında alternatif tedavi olarak radyoaktif iyot tedavisi önerildiğinden sunulan olgudaki kliniğin radyoaktif iyot tedavisi sonucu olabileceği düşünülmüştü (10).

PTU'nun neden olduğu ANCA pozitif vaskülitin mekanizması tam olarak bilinmiyor. PTU'nun nötrofiller içerisinde depolandığı, nötrofillerin sitoplazmik granüllerinde yer alan MPO'ya bağlandığı göz-

terilmiştir. Nötrofiller tarafından salınan hidrojen peroksit ve MPO varlığında, PTU, T-hücreler için immünojenik olan ve sitotoksik aktiviteye sahip olan otoantikorlar üretmek üzere immün sistemi uyaran PTU-sülfonata dönüştüğü bildirilmiştir (11-13). Lee ve arkadaşları, PTU'nun MPO'ya bağlandığını ve antijen olarak rol alacak şekilde enzimin hem yapısını değiştirdiğini raporladılar (14).

PTU'nun indüklediği vaskülitte grip benzeri semptomlar, artralji, miyalji, purpura, deri ülserleri, interstisyel pnömoni, alveoler hemoraji, akut respiratuar distres sendrom (ARDS), anemi, nefrit, akut böbrek yetmezliği gelişebilir (10). Solunum yolları tutulumu interstisyel pnömoni, ARDS, alveoler hemoraji şeklinde olabilirken, böbrek tutulumu proteinüri, mikrohematüri veya progresif böbrek yetmezliği şeklinde olabilmektedir (9,12-28). Olgumuzdaki gibi solunum yolları ve böbrek tutulumu birlikteliği oldukça nadir görülmektedir; şimdiye kadar alveoler hemoraji, mikrohematüri veya proteinüri saptanan üç olgu ve alveoler hemoraji ve GN'li bir olgu bildirilmiştir (19-23).

Olguların %94.1'inde böbrek biyopsisiyle kresentik ya da nekrotizan GN saptanmıştır. Eğer böbrek tutulumu ağır ve progresifse, olgu geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği için risk altındadır (10). Olgumuzdaki semptomlar ve bulgular birkaç gün içinde medikal tedavi ile gerilediğinden böbrek biyopsisi tekrarlanmadı.

PTU'nun neden olduğu vaskülit sıklıkla immün süpresif tedavi gerektirmesine rağmen bazen sadece ilacın kesilmesi yeterli olmaktadır (14). Olguların %88.2'sine steroid ve siklofosfamid verilmiş ve %85.2'sinde iyileşme saptanmıştır (10). Literatür bilgileri ışığında sadece ilacın kesilmesi ile alveoler hemoraji kliniğinin ancak birkaç ay içerisinde tamamen gerilediği anlaşılmıştır. Bu nedenle sunulan olguda, PTU tedavisinin başvuru dan yaklaşık on gün önce kesilmesinin, sonrasında alveoler hemoraji kliniğine neden olacak immünolojik olayların gerilemesi için yeterli olmadığı düşünülmektedir. Olgumuzda semptom ve bulgular kortikosteroid tedavi ile geriledi. Tedavinin birinci ayında p-ANCA titresi anlamlı oranda azaldı.

Sonuç olarak, ANCA pozitif alveoler hemoraji ve pulmoner-renal sendrom, diğer nedenler ekarte edildiğinde PTU tedavisinin bir komplikasyonu olarak düşünülmeli ve öncelikle PTU tedavisi kesilme-

lidir. ANCA, hastalığın hem tanısında hem de takibinde kullanılabilecek faydalı bir belirleyicidir.

## KAYNAKLAR

1. Miyazono R, Okazaki T, Uchida S, et al. Propylthiouracil-induced diffuse interstitial pneumonitis. Arch Intern Med 1984;144:1764-5.
2. Stankus SJ, Johnson NT. Propylthiouracil-induced hypersensitivity vasculitis presenting as respiratory failure. Chest 1992;102:1595-6.
3. Dolman KM, Gans ROB, Vervaat TJ, et al. Vasculitis and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies associated with propylthiouracil therapy. Lancet 1993;342:651-2.
4. Kallenberg CGM, Cohen Tervaert JW, van der Woude FJ, et al. Autoimmunity to lysosomal enzymes: New clues to vasculitis and glomerulonephritis. Immunol Today 1991;12:61-4.
5. Vasily DB, Tyler WB. Propylthiouracil-induced cutaneous vasculitis. JAMA 1980;243:458-61.
6. Cooper DS. Antithyroid drugs. N Engl J Med 1984;311:1353-62.
7. Carrasco MD, Riera C, Clotet B, et al. Cutaneous vasculitis associated with propylthiouracil therapy. Arch Intern Med 1987;147:1677.
8. Griswold WR, Mendoza SA, Johnston W, Nichols S. Vasculitis associated with propylthiouracil: Evidence for immune-complex pathogenesis and response to therapy. West J Med 1978;128:543-6.
9. Bosch X, Lopez-Soto A, Mirapeix E, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-associated alveolar capillaritis in patients presenting with pulmonary haemorrhage. Arch Pathol Lab Med 1994;118:517-22.
10. Gunton JE, Stiel J, Caterson RJ, McElduff A. Clinical case seminar: Anti-thyroid drugs and antineutrophil cytoplasmic antibody positive vasculitis. A case report and review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:13-6.
11. Kitahara T, Hiromura K, Maezawa A, et al. Case of propylthiouracil induced vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA): Review of literature. Clin Nephrol 1997;47:336-40.
12. Tanemoto M, Miyakawa H, Hanai J, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis complicating the course of Graves' disease: Report of three adult cases. Am J Kidney Dis 1995;26:774-80.
13. Vogt BA, Kim Y, Jennette C, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive-crescentic glomerulonephritis as a complication of treatment with propylthiouracil in children. J Pediatr 1994;124:986-8.
14. Lee E, Miki Y, Katsura H, Kariya K. Mechanism of inactivation of myeloperoxidase by propylthiouracil. Biochem Pharmacol 1990;39:1467-71.
15. Miyazono K, Okazaki T, Uchida S, et al. Propylthiouracil-induced diffuse interstitial pneumonitis. Arch Intern Med 1984;144:1764-5.

16. Chevolet JC, Guelpa G, Schifferli JA. Recurrent adult respiratory distress like syndrome associated with propylthiouracil therapy. *Eur Respir J* 1991;4:899-901.
17. Bosch X, Font J, Mirapeix E, et al. Antimyeloperoxidase autoantibody associated-necrotizing alveolar capillaritis. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1326-9.
18. Dhillon SS, Singh D, Doe N, et al. Diffuse alveolar haemorrhage and pulmonary capillaritis due to propylthiouracil. *Chest* 1999;116:1485-8.
19. Ohtsuka M, Yamashita Y, Doi M, Hasegawa S. Propylthiouracil induced alveolar haemorrhage associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody. *Eur Respir J* 1997;10:1405-7.
20. Fujii A, Arimura Y, Minoshima S, et al. MPO-ANCA related vasculitis with pulmonary hemorrhage during propylthiouracil therapy. *Ryumachi* 1997;37:788-93 (in Japanese with English abstract).
21. Makiyama Y, Ito M, Akiyama F, et al. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody positive alveolar haemorrhage during propylthiouracil therapy for hyperthyroidism. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000;38:201-5 (in Japanese with English abstract).
22. Arimura Y, Fujii A, Nakabayashi K, et al. Pathogenesis of myeloperoxidase (MPO) specific antineutrophil cytoplasmic antibody in autoimmune thyroid disease. Research Report on Intractable Vasculitis by Ministry of Welfare and Health of Japan 2000;134-139 (in Japanese with English abstract).
23. Nakamori Y, Tominaga T, Inoue Y, Shinohara K. Propylthiouracil (PTU)-induced vasculitis associated with antineutrophil antibody against myeloperoxidase (MPO-ANCA). *Intern Med* 2003;42:529-33.
24. D'Cruz D, Chesser AM, Lightowler C, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with anti-thyroid drug treatment. *Br J Rheumatol* 1995;34:1090-1.
25. Aoki A, Suzuki H, Ohata T, et al. A case of p-ANCA positive necrotizing vasculitis associated with Graves' disease. *Ryumachi* 1995;35:683-7 (in Japanese with English abstract).
26. Yuasa S, Hashimoto M, Yura T, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA)-associated crescentic glomerulonephritis and propylthiouracil therapy. *Nephron* 1996;73:701-3.
27. Fujieda M, Nagata M, Akioka Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody-positive crescentic glomerulonephritis associated with propylthiouracil therapy. *Acta Paediatr Jpn* 1998;40:286-9.
28. Erten Y, Bodur H, Şahiner S, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis as a complication of propylthiouracil therapy. *Clin Endocrinol* 2002;57:699-700.

#### Yazışma Adresi

Tülay BAKIRCI

Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

06280, Keçiören/ANKARA