

## Reversible pulmonary fibrosis after receiving anti-thymocyte globulin and cytomegalovirus infection

A. Kiani\*

B. Bromand\*\*

R. Sami\*\*\*

\*Assistant Professor of Pulmonary Diseases, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*\*Professor of Nephrology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*\*\*Assistant Professor of Pulmonary Diseases, Velayat Clinical Research Development Unit, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

### \*Abstract

In the past decade, pulmonary dysfunction has been reported due to treatment with anti-thymocyte globulin (ATG) in patients suffering from rejection of organ transplantation or aplastic anemia. Cytomegalovirus (CMV) infection is one of the common infections in recipients of organ transplantation. In this report, a 46 years old man underwent treatment with ATG due to rejection of kidney transplantation and developed pulmonary infiltration. Cytomegalovirus antigen load was raised in the serum. After discontinuation of ATG and treatment with ganciclovir, fibrosis and reduction of lung volume was developed. The resultant fibrosis was completely resolved after one month and the general condition of the patient was improved. In conclusion, fibrotic pattern in pulmonary HRCT cannot prove the irreversibility of the lesion.

**Keywords:** Pulmonary Fibrosis, Antithymicte globulin, Cytomegalovirus

**Citation:** Kiani A, Bromand B, Sami R. Reversible pulmonary fibrosis after receiving anti-thymocyte globulin and Cytomegalovirus infection. J Qazvin Univ Med Sci. 2015; 19 (3): 55-59.

**Corresponding Address:** Ramin Sami, Velayat Clinical Research Development Unit, Velayat Hospital, 22 Bahman Blvd., Elahiyeh, Qazvin, Iran

**Email:** raminsami@yahoo.com

**Tel:** +98-28-33790620

**Received:** 29 Sep 2014

**Accepted:** 15 Mar 2015

## فیبروز برگشت پذیر ریه به دنبال دریافت آنتی تیموسیت گلوبولین و عفونت سیتومگالوویروس

دکتر اردا کیانی\*

دکتر بهروز برومند\*\*

دکتر رامین سامی\*\*\*

\* استادیار بیماری‌های ریوی پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

\*\* استاد بیماری‌های کلیه دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

\*\*\* استادیار بیماری‌های ریوی واحد توسعه تحقیقات بالینی ولایت دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: قزوین، الهیه، بلوار ۲۲ بهمن، بیمارستان ولایت، واحد توسعه تحقیقات بالینی ولایت، تلفن ۰۲۸-۳۳۷۹۰۶۲۰

Email: raminsami@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۲/۲۴

تاریخ دریافت: ۹۳/۷/۷

### \*چکیده

در طول دهه گذشته اختلال‌های ریوی به دنبال دریافت آنتی تیموسیت گلوبولین (ATG) در بیماران با رد پیوند یا آنمی آپلاستیک گزارش شده است. عفونت سیتومگالوویروس (CMV)، از جمله عفونت‌های معمول در بیماران با پیوند عضو است. در این گزارش بیمار ۴۶ ساله‌ای به علت رد حاد پیوند کلیه تحت درمان ATG قرار گرفت و به دنبال آن، دچار ارتشاح ریوی شد. در سرم بیمار افزایش بار آنتی ژن سیتومگالوویروس دیده شد. با قطع ATG و درمان با گانسیکلوویر، انفیلتراسیون به سمت فیبروز و کاهش حجم پیش رفت. بعد از یک ماه، فیبروز ایجاد شده کاملاً برطرف شد و حال عمومی بیمار بهبود یافت. این گزارش نشان داد که یافتن نمای فیبروز در سی‌تی‌اسکن ریه نمی‌تواند به طور قطع برگشت ناپذیر بودن ضایعه را اثبات کند.

**کلیدواژه‌ها:** فیبروز ریه، آنتی تیموسیت گلوبولین، سیتومگالوویروس

### \*مقدمه

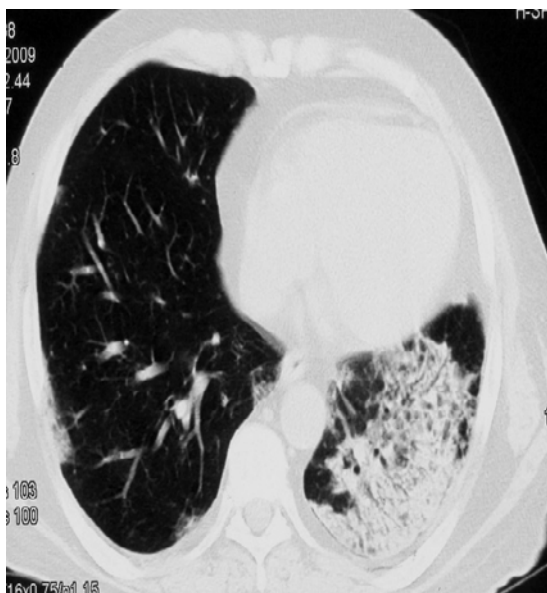
بیماران با پیوند عضو) ریه را درگیر می‌کند و گاهی می‌تواند کشنده باشد.<sup>(۴)</sup> اما امروزه این ویروس شبیه سایر ویروس‌های گروه هرپس بیش‌تر به عنوان زمینه‌ساز فیبروز ریوی مطرح است، تا خود بیماری‌زایی مستقیم داشته باشد.<sup>(۵-۷)</sup>

آنتی تیموسیت گلوبولین (ATG) دارویی است که در درمان رد پیوند استفاده می‌شود. این دارو، حاوی آنتی‌بادی‌هایی است که می‌تواند لنفوسیت‌های T انسانی را فعال کند و باعث آسیب ریوی شود و عوارض ریوی به همراه داشته باشد. این مکانیسم شبیه آسیب ریوی ناشی از انتقال خون است.<sup>(۸)</sup> در مطالعه‌های مختلف اثرات ATG بر روی ریه به شکل‌های مختلف از انفیلتراسیون‌های پراکنده خفیف گذرا تا سندرم زجر تنفسی حاد بالغین (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) گزارش شده است.<sup>(۹-۱۲)</sup>

سی‌تی‌اسکن با قدرت تفکیک بالا (HRCT) به طور گسترده برای تشخیص بیماری‌های ریوی به کار می‌رود. یکی از توانایی‌های این روش، افتراق ضایعه‌های قابل درمان از نوع غیرقابل درمان آن است.<sup>(۱)</sup> اگرچه یافتن نماهایی مثل فیبروز یا لانه زنبوری مطرح‌کننده غیرقابل درمان بودن ضایعه است، اما امروزه مواردی از نماهای فیبروز برگشت‌پذیر به دنبال مصرف دارو گزارش شده است.<sup>(۳،۲)</sup>

بیمارانی که تحت پیوند عضو قرار می‌گیرند، مستعد بیماری‌های ریوی متعددی هستند. علل عفونی از جمله عفونت‌های فرصت‌طلب و علل غیرعفونی از جمله عوارض دارویی (با توجه به نوع عضو پیوند شده) می‌توانند باعث بیماری ریوی در این افراد شوند.<sup>(۴)</sup> سیتومگالوویروس (CMV) یکی از پاتوژن‌های فرصت‌طلبی است که در بیماران دچار نقص ایمنی (از جمله

نمونه سرم بیمار، افزایش بار آنتی‌ژن سیتومگالوویروس به میزان یک لگاریتم مشاهده و با توجه به حال عمومی بیمار گان سیکلوویر وریدی تجویز شد. از روز بعد به تدریج تب قطع شد، اما تنگی نفس بیمار همچنان ادامه داشت. با بهبود علائم حیاتی و پایین آمدن میزان لکوسیتوز و پروتئین واکنش‌گر C (CRP) درمان آنتی-بیوتیکی بعد از دو هفته قطع شد. گان سیکلوویر به مدت ۲۱ روز به صورت خوراکی ادامه یافت و با پایین آمدن بار آنتی‌ژن ویروس قطع شد. در پایان هفته سوم، سی‌تی‌اسکن تکرار شد که نمای فیروز در لوب تحتانی ریه چپ به همراه کاهش حجم مشاهده شد (شکل شماره ۱).



شکل ۱- فیروز به همراه کاهش حجم ریه در سی‌تی‌اسکن چهار هفته بعد از شروع درمان با ATG

بیمار با توجه به بهبود بالینی و رفع علائم (به جز مختصری تنگی نفس) ترخیص شد. یک ماه بعد، تمام علائم ریوی بیمار رفع شده بود و مجدداً سی‌تی‌اسکن انجام شد. در سی‌تی‌اسکن جدید فیروز ریه برطرف شده بود و تنها اثرات مختصری از آن مشاهده شد (شکل شماره ۲).

در این مقاله، یک مورد فیروز برگشت‌پذیر گزارش می‌شود.

### معرفی بیمار:

بیمار آقای ۴۶ ساله‌ای بود که ۴ سال قبل به علت نفروپاتی ناشی از فشارخون بالا پیوند کلیه شده بود. یک ماه قبل از مراجعه، به علت ادم اندام‌ها و افزایش کراتینین تحت بیوپسی کلیه قرار گرفته و نتایج آسیب‌شناسی رد حاد پیوند را نشان داده بود. لذا بیمار جهت دریافت ATG بستری شد. هنگام بستری، به جز فشارخون بالا (۱۱۰/۲۲۰ میلی‌متر جیوه) سایر علائم حیاتی، درصد اشباع اکسیژن خون و همچنین معاینه قلب، ریه و رادیوگرافی قفسه سینه بیمار طبیعی بود. بیمار ادم گوده گذار اندام به صورت دو طرفه تا زیر زانو داشت. در بررسی‌های آزمایشگاهی به جز افزایش اوره و کراتینین، نکته غیرطبیعی دیگری وجود نداشت.

درمان روزانه با ۱/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ATG شروع شد. یک هفته بعد از شروع درمان، بیمار دچار تب و لرز شد که در رادیوگرافی جدید قفسه سینه، انفیلتراسیون در قاعده ریه چپ مشاهده شد. با شک به پنومونی بیمارستانی در زمینه نقص ایمنی، درمان با ترکیب ایمی‌پنم، سیپروفلوکساسین و وانکومایسین شروع شد.

با توجه به عدم پاسخ بیمار به آنتی‌بیوتیک‌ها طی ۴۸ ساعت (ادامه تنگی نفس و تب) ATG بیمار قطع شد. ریه بیمار سی‌تی‌اسکن شد (۹ روز بعد از مصرف ATG) که در آن نمای شیشه مات (Ground glass) در لوب تحتانی ریه چپ به طور گسترده و به صورت تکه تکه در سایر لوب‌های ریه مشهود بود.

با توجه به ادامه علائم، برونکوسکوپی و لاواژ برونش در روز دهم بستری انجام شد. نمونه لاواژ از نظر ویروس آنفولانزا، سیتومگالوویروس و ویروس هرپس سیمپلکس به روش مولکولی (PCR) و همچنین رنگ‌آمیزی پنوموسیستیس کارینی بررسی شد که نتایج منفی بود. هیچ ارگانیزم باکتریایی نیز از نمونه لاواژ جدا نشد. در

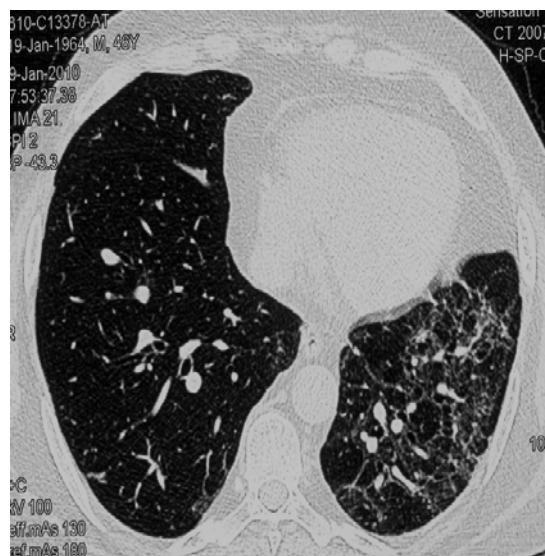
گزارش از صدمه‌های ریوی ناشی از ATG وجود دارد. (۱۲-۱۵)

در این بیمار هر چند ویروس سیتومگالوویروس از ریه جدا نشد، اما افزایش بار آنتی ژن ویروسی در سرم و قطع تب وی بیمار بعد از درمان می‌تواند پنومونی ناشی از سیتومگالوویروس را مطرح کند. یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر این بود که با توجه به سیر بیماری، عارضه دارویی از عارضه ناشی از ویروس افتراق داده نشد. اما به هر حال نمای فیبروز در این بیمار (به گزارش دو متخصص رادیولوژی) بروز کرد و این نما بعد از درمان ضد ویروسی و قطع ATG کاملاً برگشت کرد. لذا در این بیمار دو نکته حائز اهمیت است، اول این که ATG می‌تواند عارضه ریوی به صورت فیبروز ایجاد کند (که این امر در بیماران دریافت‌کننده این دارو باید مد نظر قرار گیرد) و دوم، نمای فیبروز حتی وقتی با کاهش حجم همراه است، نمی‌تواند به طور کامل بیان‌گر غیرقابل برگشت بودن ضایعه باشد. همچنین به نظر می‌رسد، نمای سی‌تی‌اسکن برای افتراق ضایعه‌های قابل برگشت و قابل درمان از غیرقابل درمان کاملاً اختصاصی نیست.

در مواردی که با مصرف ATG فیبروز ریوی دیده می‌شود، ممکن است این دارو عامل ایجادکننده باشد و باید سریع قطع شود. پیشنهاد می‌شود اگر به دنبال عفونت سیتومگالوویروس درگیری ریوی حتی به صورت فیبروز دیده شد، درمان آن ادامه یابد.

#### \*مراجع:

1. Padley SP, Adler B, Müller NL. High-resolution computed tomography of the chest: current indications. J Thorac Imaging 1993 Summer; 8 (3): 189-99.
2. Reynolds BC, Paton JY, Howatson AG, Ramage IJ. Reversible chronic pulmonary fibrosis associated with MMF in a pediatric patient: a case report. Pediatr Transplant 2008 Mar; 12 (2): 228-31.



شکل ۲- سی‌تی‌اسکن ریه چهار هفته بعد از اتمام درمان ضد سیتومگالوویروس و هفت هفته بعد از قطع ATG

#### \*بحث و نتیجه‌گیری:

در این گزارش، یافته‌های HRCT نشان‌دهنده فیبروز و کاهش حجم ریه بود، اما بعد از قطع داروی ATG و درمان عفونت سیتومگالوویروس، الگوی فیبروز در ریه از بین رفت. در یک مطالعه تغییرات آسیب‌شناختی ناشی از سیتومگالوویروس در ریه ۱۸ فرد فوت شده مبتلا به ایدز بررسی و تغییر شکل سلول‌ها، پنومونی، آلوئولیت، گرانولوم و فیبروز مشاهده شد.<sup>(۱۳)</sup> در مطالعه دیگری مشخص شد که فعال کردن سیتومگالوویروس در موش باعث افزایش سطح عامل نکروزدهنده تومور آلفا (TNF- $\alpha$ ) و ایجاد فیبروز ریوی می‌شود که می‌توان با تجویز گان‌سیکلوویر از آن پیشگیری کرد.<sup>(۱۴)</sup> در این گزارش افزایش بار ویروس در سرم بیمار می‌تواند نشانه‌ای از فعال بودن ویروس باشد که باعث ایجاد فیبروز در ریه این بیمار شده است. به ویژه برگشتن شواهد فیبروز با درمان ضد ویروس این تشخیص را محتمل‌تر می‌کند.

از جمله داروهایی که در بیماران پیوند کلیه برای درمان رد پیوند استفاده می‌شود، ATG است. چندین

3. Singh A, Singh P, Sidhu US. Reversible interstitial lung disease with prolonged use of nitrofurantoin: Do the benefits outweigh the risks? *Lung India* 2013 Jul; 30 (3): 212-4.
4. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 Jul 1; 170 (1): 22-48.
5. Tang YW, Johnson JE, Browning PJ, Cruz-Gervis RA, Davis A, Graham BS, et al. Herpesvirus DNA is consistently detected in lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003 Jun; 41 (6): 2633-40.
6. Bruynseels P, Jorens PG, Demey HE, Goossens H, Pattyn SR, Elseviers MM, et al. Herpes simplex virus in the respiratory tract of critical care patients: a prospective study. *Lancet* 2003 Nov 8; 362 (9395): 1536-41.
7. Vannella KM, Moore BB. Viruses as co-factors for the initiation or exacerbation of lung fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair* 2008 Oct 13; 1 (1): 2.
8. Kopko PM, Paglieroni TG, Popovsky MA, Muto KN, MacKenzie MR, Holland PV. TRALI: correlation of antigen-antibody and monocyte activation in donor-recipient pairs. *Transfusion* 2003 Feb; 43 (2): 177-84.
9. Dean NC, Amend WC, Matthay MA. Adult respiratory distress syndrome related to antilymphocyte globulin therapy. *Chest* 1987 Apr; 91 (4): 619-20.
10. Zomas A, Marsh JC, Harrison NK, Hyer SL, Nussey SS, Knee G, et al. Rapid progression of fibrosing alveolitis and thyrotoxicosis after antithymocyte globulin therapy for aplastic anemia. *Ann Hematol* 1995 Jul; 71 (1): 49-51.
11. Walton GD, Gualtieri RJ. Antithymocyte globulin-induced adult respiratory distress syndrome. *Arch Intern Med* 1998 Jun 22; 158 (12): 1380.
12. Maillard N, Foucher P, Caillet D, Durand C, Sgro C, Camus P. Transient pulmonary infiltrates during treatment with antithymocyte globulin. *Respiration* 1999; 66 (3): 279-82.
13. Parkhomenko IuG, Tishkevich OA, Shagil'dian VI, Solnyshkova TG, Nikonova EA. Pathomorphogenesis of cytomegalovirus lungs lesions in HIV infection. *Arkh Patol* 2004 Jul-Aug; 66 (4): 20-3.
14. Cook CH, Zhang Y, Sedmak DD, Martin LC, Jewell S, Ferguson RM. Pulmonary cytomegalovirus reactivation causes pathology in immunocompetent mice. *Crit Care Med* 2006 Mar; 34 (3): 842-9.
15. Tu GW1, Ju MJ, Xu M, Rong RM, Zhu TY, Luo Z. Antithymocyte globulin-induced acute respiratory distress syndrome after renal transplantation: a case report. *Chin Med J (Engl)* 2012 May; 125 (9): 1664-6.