

Aile İçi Bulaşma Sonucu Ortaya Çıkan Çok İlaça Dirençli Akciğer ve Meme Tüberkülozu Olgusu

A Case of Multidrug-Resistant Tuberculosis of the Lung and Breast Due to Intrafamilial Transmission

Ümit Tözalgan¹, Gönül Şengöz², Şebnem Kotan³, Şevket Sayıcı³

¹İstanbul İl Tüberküloz Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

²Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

³Güngören Verem Savaş Dispanseri, İstanbul, Türkiye

Özet

Memesindeki pürülan akıntılı kronik yara nedeniyle incelenen ilk doğumunu yeni yapmış 23 yaşındaki kadının, eşinin düzensiz tüberküloz tedavisi gördüğü öğrenildikten sonra incelenen balgamında aside dirençli bakteri pozitif bulundu. Memeden alınan akıntıdan herhangi bir etken elde edilememekle birlikte balgamından çok ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi izole edildi. Hastanın laktasyon döneminde olması, tek memede tutulum olması ve birlikte mikrobiyolojik olarak doğrulanmış akciğer infeksiyonu olması nedeniyle sekonder meme tüberkülozu olarak değerlendirildi. Ofloksasin, sikloserin, pirazinamid, etambutol ve amikasin olarak düzenlenen tedavinin ardından memedeki lezyon tam olarak iyileşti. Bu olgunun gösterdiği gibi yeni hastaların saptanmasında aile taraması önemlidir ve etkeni gösterilemeyen kronik meme infeksiyonlarının ayırıcı tanısında tüberküloz mastitin de düşünülmesi gerekir.

Klimik Dergisi 2011; 24(2): 119-21.

Anahtar Sözcükler: Bulaşma, çoğul ilaç direnci, tüberküloz.

Abstract

A 23-year-old primiparous mother with a chronic draining breast lesion was smear-positive for acid-fast bacilli in the sputum examination after learning that her husband was a patient noncompliant to treatment. Despite negative microbiological examination of the breast drainage, she was culture-positive for multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* complex in her sputum culture. Because she was in the lactation period, with unilateral breast involvement, and accompanying culture-proven pulmonary tuberculosis, she was accepted as secondary breast tuberculosis. After therapy with a combination of ofloxacin, cycloserin, pyrazinamid, ethambutol and amikacin, the breast lesion healed completely. As this case demonstrated that family screening is important for finding new patients, and tuberculous mastitis, albeit rare, should be considered in the differential diagnosis of chronic breast infections with unproven etiology. *Klimik Dergisi 2011; 24(2): 119-21.*

Key Words: Transmission, multiple drug resistance, tuberculosis.

Giriş

Tüberküloz dünyanın bilinen en eski hastalıklarından biridir. Tüberküloz mastit ise hastalığın nadir bir formudur ve gelişmiş ülkelerde tüm meme lezyonlarında %0.1 sıklıkta görülmekte iken, tüberkülozun endemik olduğu gelişmekte olan ülkelerde bu oran %4'tür (1,2). Genç, multipar ve emziren kadınlarda daha sık görülmektedir (3). Tüberkülozun mikroskopi, kültür gibi mikrobiyolojik yöntemlerle tanısı meme tüberkülozu olgularında akci-

ğer tutulumunda olduğu kadar yüksek bir oranda pozitif sonuç vermez (4). Bu nedenle tüberküloz mastit, nonspesifik apse veya kanserle karışabilir (5,6). Kronik, etkeni gösterilememiş ve deriye fistülize olmuş meme infeksiyonlarında ayırıcı tanıda tüberküloz da düşünülmalıdır. Tüberküloz saptanan bir hastada, hastanın tedavisi kadar temaslılarının saptanması ve onların da tedavileri ya da korunmaları ve eğer hastalık saptanırsa etken izole edilmeye çalışılarak duyarlılık testlerinin yapılması ve

XXV. Antibiyotik ve Kemoterapi (Ankem) Kongresi (28 Nisan-2 Mayıs 2010, Gazimağusa, Kuzey Kıbrıs Türk Cumhuriyeti)'nde bildirilmiştir.

Presented at the XXVth Congress of Antimicrobial Chemotherapy (Ankem) (28 April-2 May 2010, Gazimağusa, Turkish Republic of Northern Cyprus).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Ümit Tözalgan, İstanbul İl Tüberküloz Laboratuvarı, Bakırköy, İstanbul, Türkiye

Tel./Phone: +90 212 571 68 56 Faks/Fax: +90 212 571 65 56 E-posta/E-mail: umittozalgan@hotmail.com

(Geliş / Received: 18 Ağustos / August 2010; Kabul / Accepted: 23 Şubat / February 2011)

doi:10.5152/kd.2011.29

dirençli tüberkülozun saptanması son derece önemlidir. Çünkü tüberkülozda günümüzün asıl problemi çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD TB) olgularının yönetimidir (7). Temaslı taramalarında PPD ile tüberkülin testi yapılması ve test sonucuna göre özellikle beş yaş altı çocukların koruma altına alınması önerilmektedir (8,9). Ülkemiz gibi BCG uygulamasının rutin olarak yapıldığı durumlarda tüberkülin testinin değerlendirilmesinde dikkatli olunmalıdır. Özellikle riskli gruplarda (HIV/AIDS, damar içi ilaç bağımlıları vb.) koruyucu tedavi başlamadan önce aktif tüberkülozun olmadığı gösterilmelidir (8,10). Bu yazıda eşinde çok ilaca dirençli akciğer tüberkülozu olan bir kadında gelişen akciğer ve meme tüberkülozu olgusu, temaslı taramasının önemine de dikkat çekilmesi amacıyla sunulmuştur.

Olgu

Bir yıl önce evlenen 23 yaşındaki kadın, doğumdan kısa bir süre sonra laktasyon dönemindeyken sol memesinde oluşan yara ve pürülan akıntı nedeniyle başvurduğu hastanede 10 gün kadar yatırılarak tetkik edilmiştir. Nonspesifik kültürlerinde üreme olmamış ve hasta adını bilmediği çeşitli antibiyotikleri kullanmasına rağmen lezyonda bir iyileşme görülmemiştir. Hasta 1 ay kadar sonra bebeğini BCG aşısı için Verem Savaş Dispanserine götürdüğünde memesindeki çocuk bezi bağlı pürülan akıntılı yara fark edilmiştir. Anamnez alınırken, eşinin 20 yıldır antitüberküloz ilaç rejimlerini düzensiz olarak kullanan bir akciğer tüberkülozu hastası olduğu; yakınmalarının tekrar başlamasıyla birlikte balgam yaymasında aside dirençli basil saptandığı ve kültürde üreyen *Mycobacterium tuberculosis* kompleksinin TK-PNB Otomatize Antibiyogram Sistemiyle (Salubris, Inc. Woburn, MA, ABD) izoniazid, rifampisin ve streptomisine dirençli bulunduğu; ÇİD TB tanısıyla ofloksasin, sikloserin, pirazinamid, etambutol ve amikasin içeren bir tedavi rejimi kullandığı; ebeveynlerinden birinin ÇİD TB olduğu anlaşılan bebeğe BCG aşısı uygulanmadığı ve tarama amacıyla çekilen akciğer grafisinde lezyon görülerek koruyucu tedavi başlandığı öğrenilmiştir.

Eşinde ÇİD TB olduğu anlaşılan hastanın hem memedeki lezyonundan hem de balgamdan direkt inceleme ve kültür yapılmıştır. Memedeki lezyon dışında herhangi bir yakınması olmayan ve herhangi bir infeksiyon bulgusu tespit edilmeyen hastanın balgam mikroskopisinde aside rezistan basil (ARB)-pozitif bulunmuş; çekilen akciğer grafisinde belirgin bir odak ya da kavite görüntüsü saptanmamıştır. Hastaya meme biyopsisi ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testleri yapılmamış; birinci kuşak antitüberküloz tedavi başlanmıştır. Balgam kültüründe eşinden izole edilen suşla aynı duyarlılık paternini gösteren *M. tuberculosis* kompleksinden basiller üremesi üzerine tedavisi ofloksasin, sikloserin, pirazinamid, etambutol ve amikasin olarak değiştirilmiştir. Pulmoner ÇİD TB olduğu saptanan hastanın aynı zamanda sekonder meme tüberkülozu olduğu düşünülmüş; aldığı ikinci kuşak ilaçlar süte geçtiği için bebeğini emzirmemesi ve eşiyile birlikte solum izolasyonu önlemlerini uygulaması öğütlenmiştir. Hastanın balgam mikroskopisi üç ay sonra negatifleşmiş; kontrol kültürlerinde üreme olmamıştır. Memedeki lezyon dördüncü ayda iyileşmiştir. Hasta bir yıl sonra ikinci bebeğini dünyaya getirmiş; memleketlerine geri dönmeleri nedeniyle dispanser takipleri sürdürülememiştir.

İrdeleme

İlk kez Sir Astley Cooper tarafından 1829'da tanımlanan tüberküloz mastit, memedeki lezyonların %4.5'inden sorumludur ve bildirimler en sık Hindistan'dan yapılmıştır (11). Tüberküloz mastit bugün nadir görülen bir infeksiyondur ve genellikle 20-40 yaş arasındaki doğurganlık çağındaki kadınlarda rastlanır (12,13). Lezyon genellikle tek taraflıdır. Her iki meme eşit oranda tutulur ve en sık üst dış kadrant tutulumu olmakla birlikte memenin her yerinde görülebilir (14,15). Tüberküloz mastit genellikle ağrısız kitle, ödem veya lokalize apse gibi klinik tablolardan biriyle kendini gösterir ve bazen aksiller lenfadenopati vardır (14,16,17). Laktasyon döneminde sık görülmesi, meme damarlanmasındaki artışın basilin yayılımını kolaylaştırması sebebiyledir. Infeksiyon genellikle sekonderdir ve bakteriyel en sık lenfatik, daha az olarak da hematogen yol veya komşuluk yoluyla gelişir (12,13,18,19). Hastalar genellikle sağlıklı görünümde olup konstitüsyonel semptomlar yoktur. Tüberkülin testi sıklıkla pozitif bulunur. Meme tüberkülozunda tanı, Langhans dev hücreleri, epitelooid granülomlar ve lenfositik agregatların gösterilmesiyle histopatolojik olarak konulmaktadır (20,21). Meme biyopsisi sonucu ARB pozitifliği %12-25 civarında bildirilmiştir (18,22). Mamografi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi de fokal meme lezyonlarının ayırt edilmesinde faydalıdır (23-25). Ancak bu işlemi izleyerek fistülizasyon oluşumuna dikkat çekilmektedir (26).

Khanna ve arkadaşları (18) 15 yıllık periyotta 50 kadın ve 2 erkek tüberküloz mastitli hastayı incelemiş; geliş şikayetini memede kitle ve beraberinde sinüs %39, izole meme kitlesi %23, kitle olmaksızın sinüs %12 ve hassas nodülerite %23 olarak bulmuş, ortalama yaşı 34 (15-58 yaş) ve semptom süresini 8.5 ay olarak saptamışlardır. Tanı esnasında 15 hastanın hamile, 2 hastanın laktasyonda olması ve 2 hastada da bilateral tutulum mevcudiyeti dikkat çekicidir. Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar 11 (%21) hastada bulunmuştur. 12 hastada mastalji, 21 hastada (%41) beraberinde aksiller lenfadenopati saptanmıştır.

Tüberküloz mastit gibi tanının zor olduğu durumlarda hastalarda akciğer ve tüberkülozun diğer ekstrapulmoner manifestasyonlarının bir arada olabileceği hatırlanmalı ve tanıya varabilmek için bunlar da aranmalıdır (26). Bazen bu lokalizasyonlardan birinde etkenin gösterilmesi tanıyı sağlayabilmektedir. Ayrıca hastalarda tüberkülozla birlikte bulunabildiği bilinen erythema nodosum gibi klinik tablolar da dikkatle aranmalıdır. Kao ve arkadaşları (27), mastitli bir hastada, her iki bacak ve ayak sırtında erythema nodosum ile uyumlu granülomatöz septal pannikülit tespit etmişler, meme ve bacak lezyonlarında *M. tuberculosis* PZR testi ile pozitif bulunmuştur.

Meme tüberkülozu sadece kadınlarda ortaya çıkan bir klinik tablo değildir. Wilson ve arkadaşları (28) iki erkek hastayı içeren bir rapor yayımlamışlardır. Sol kalçasından tüberküloz osteomyelit tedavisi görmüş olan 83 yaşındaki ilk vaka, son 2 yıldır memede şişlikten yakınmaktayken, 66 yaşındaki diğer hastada memede kitle ve plevrada kalsifikasyon saptanmış ve tanı her iki hastada da kültürde *M. tuberculosis* üremesiyle konulmuştur.

Tüberküloz mastitin ayırıcı tanısında ilk sırada meme kanseri olmak üzere travmatik yağ nekrozu, plazma hücreli mastit, kronik pyojenik apse, meme displazisi, fibroadenom,

granülatöz mastit, sarkoidoz ve aktinomikoz da yer alır (14,29). Histopatolojik doğrulama olmaksızın yalnız ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi görüntüleme yöntemleriyle malignite ve mastit birbirinden ayırt edilemez (29,30). Madhusudhan ve arkadaşları (6)'nın incelediği 50 yaşındaki kadın hasta, maligniteyi hatırlatan meme başında çekilme, akıntı ve kitle yakınmasıyla başvurmuş, hastanın mamografi ve BT incelemesinde kitle görülmüş, ancak USG eşliğinde iğne aspirasyonu ile alınan cerahatin mikroskopisinde ARB pozitifliği bulunmuştur. Benzer şekilde Maroulis ve arkadaşları (31), 73 yaşındaki kadın hastada memede kitle ve mamografisinde malignite bulguları saptadıklarını, ancak cerrahi sırasında "frozen section" ile granülatöz iltihap bulduklarını ve lezyonun antitüberküloz tedaviyle tamamen iyileştiğini bildirmişlerdir. Ancak unutulmamalıdır ki tüberküloz mastit ve kanser nadiren aynı anda bulunabilir. Tüberküloz tanısının eşzamanlı kanser tanısını ekarte ettirmeyeceği akıldaki tutulmalıdır (26,27).

Tüberküloz mastitin tedavisinde iki ay dörtlü (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol), daha sonra dört ay ikili (izoniazid ve rifampisin) olmak üzere 6 ay boyunca standard antitüberküloz tedavi uygulanır (1,2,5,6,25). Tıbbi tedaviye yanıt tam değilse cerrahi tedavi (soğuk apse drenajı, rezidüel kitlenin çıkarılması) uygulanabilir. Basit mastektomi (bazen aksiller bölge girişimiyle beraber) ancak yaygın ağırlı, ülseratif kitle olduğunda düşünülmelidir (32). Olgumuzda primer ilaçlara direnç saptanması nedeniyle ofloksasin, sikloserin, pirazinamid, etambutol ve amikasin tedavisi uygulandı. Tam rezolüsyon görülen hastada cerrahi girişime gerek duyulmadı.

Sonuç olarak tedaviye yanıtız, fistülize meme apsesinde, özellikle genç hastada tüberküloz akla gelmeli, meme kanseri ayırıcı tanısında primer tüberküloz mastit unutulmamalıdır. Tüberküloz bulaşmasının kalabalık yaşam koşulları ve temas süresiyle de ilgili olduğu düşünülerek, aile içi bulaşmayı saptamak için tedavi süresince 3-6 aylık aralıklarla temaslı taramaları tekrarlanmalıdır (8).

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Akcakaya A, Eryilmaz R, Sahin M, Ozkan OV. Tuberculosis of the breast. *Breast J*. 2005; 11(1): 85-6. [Crossref]
2. Tewari M, Shukla HS. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. *Indian J Med Res*. 2005; 122(2): 103-10.
3. Shinde SR, Chandawarkar RY, Deshmukh SP. Tuberculosis of the breast masquerading as carcinoma: a study of 100 patients. *World J Surg*. 1995; 19(3): 379-81. [Crossref]
4. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2004; 4(12): 761-76. [Crossref]
5. Morino GF, Rizzardi G, Gobbi F, Baldan M. Breast tuberculosis mimicking other diseases. *Trop Doct*. 2007; 37(3): 177-8. [Crossref]
6. Madhusudhan KS, Gamanagatti S. Primary breast tuberculosis masquerading as carcinoma. *Singapore Med J*. 2008; 49(1): e3-5.
7. Meeting Report on Global Tuberculosis Control and Patient Care: A Ministerial Meeting of High M/XDR-TB Burden Countries [Internet]. Beijing, China: World Health Organization [erişim 5 Haziran 2011]. http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_HTM_TB_2009.415_eng.pdf.
8. Özkara Ş, Aktaş Z, Özkan S, Ecevit H. *Türkiye'de Tüberkülozun Kontrolü İçin Başvuru Kitabı*. Ankara: T.C. Sağlık Bakanlığı Verem Savaş Daire Başkanlığı, 2003: 19-23.
9. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection [Internet]. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention [erişim 5 Haziran 2011]. <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4906a1.htm>.
10. Fitzgerald WD, Sterling TR, Haas WD. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone Elsevier, 2010: 3129-63.
11. Al-Marri MR, Almosleh A, Almoslmani Y. Primary tuberculosis of the breast in Qatar: ten year experience and review of the literature. *Eur J Surg*. 2000; 166(9): 687-90. [Crossref]
12. Ataseven A, Kutaniş R, Çıkmaç H. Meme tüberkülozu. *Bezm-i Alem Valide Sultan Vakıf Gureba Hastanesi Dergisi*. 1984; 11: 65.
13. Harstein M, Leaf HL. Tuberculosis of the breast as a presenting manifestation of AIDS. *Clin Infect Dis*. 1992; 15(4): 692-3. [Crossref]
14. Schaefer G. Tuberculosis of the breast; a review with the additional presentation of ten cases. *Am Rev Tuberc*. 1955; 72(6): 810-24.
15. Gilbert AI, McGough EC, Farrell JJ. Tuberculosis of the breast. *Am J Surg*. 1962; 103: 424-7. [Crossref]
16. Dent DM, Webber BL. Tuberculosis of the breast. *S Afr Med J*. 1977; 51(18): 611-4.
17. Bahadur P, Aurora AL, Sibbal RN, Prabhu SS. Tuberculosis of mammary gland. *J Indian Med Assoc*. 1983; 80(1): 8-12.
18. Khanna R, Prasanna GV, Gupta P, Kumar M, Khanna S, Khanna AK. Mammary tuberculosis: report on 52 cases. *Postgrad Med J*. 2002; 78(921): 422-4. [Crossref]
19. Zandrino F, Monetti F, Gandolfo N. Primary tuberculosis of the breast. A case report. *Acta Radiol*. 2000; 41(1): 61-3. [Crossref]
20. Sen M, Gorpelioglu C, Bozer M. Isolated primary breast tuberculosis: report of three cases and review of the literature. *Clinics (Sao Paulo)*. 2009; 64(6): 607-10. [Crossref]
21. Akçay MN, Sağlam L, Polat P, Erdoğan F, Albayrak Y, Povoski SP. Mammary tuberculosis: importance of recognition and differentiation from that of a breast malignancy: report of three cases and review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2007; 5: 67. [Crossref]
22. Gupta D, Rajwanshi A, Gupta SK, Nijhawan R, Saran RK, Singh R. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tuberculous mastitis. *Acta Cytol*. 1999; 43(2): 191-4. [Crossref]
23. Vassilakos P. Tuberculosis of the breast: cytologic findings with fine-needle aspiration. A case clinically and radiologically mimicking carcinoma. *Acta Cytol*. 1973; 17(2): 160-5.
24. Jayaram G. Cytomorphology tuberculous mastitis. A report of nine cases with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol*. 1985; 29(6): 974-8.
25. D'Orsi CJ, Feldhaus L, Sonnenfeld M. Unusual lesions of the breast. *Radiol Clin North Am*. 1983; 21(1): 67-80.
26. Akbaba B, Baran A, Yalçınsoy M, Güngör S, Akkaya E. Meme tüberkülozlu iki kız kardeş. *Tüberk Toraks*. 2007; 55(4): 395-9.
27. Kao PT, Tu MY, Tang SH, Ma HK. Tuberculosis of the breast with erythema nodosum: a case report. *J Med Case Reports*. 2010; 4: 124. [Crossref]
28. Wilson JP, Chapman SW. Tuberculous mastitis. *Chest*. 1990; 98(6): 1505-9. [Crossref]
29. Schwartz GF. Benign neoplasms and "inflammations" of the breast. *Clin Obstet Gynecol*. 1982; 25(2): 373-85. [Crossref]
30. Yazıcıoğlu S, Coşkunsel M, Coşkunsel N. Meme tüberkülozu. *Tüberk Toraks*. 1979; 27: 206-10.
31. Maroulis I, Spyropoulos C, Zolota V, Tzorakoleftherakis E. Mammary tuberculosis mimicking breast cancer: a case report. *J Med Case Reports*. 2008; 2: 34. [Crossref]
32. Jah A, Mulla R, Lawrence FD, Pittam M, Ravichandran D. Tuberculosis of the breast: experience of a UK breast clinic serving an ethnically diverse population. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004; 86(6): 416-9. [Crossref]