

Bir Postpartum Tüberküloz Olgusu Işığında İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu

Esra Kazak¹, Halis Akalın¹, Emel Gürcüoğlu¹, Emel Yılmaz¹, Yasemin Heper¹, Bahattin Hakyemez², Funda Coşkun³, Reşit Mıstık¹, Safiye Helvacı¹

Özet: İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu ya da immün restitüsyon hastalığı, ilk olarak antiretroviral tedavi alan HIV/AIDS hastalarında tanımlanmıştır. Bu hastalarda CD4+ T lenfosit sayısında artma ve viral yükteki azalmaya rağmen, klinik seyirde kötüleşme, farklı klinik formlarda fırsatçı enfeksiyonlar izlenmiştir. Bu sendrom daha önce teşhis edilmiş veya asemptomatik fırsatçı enfeksiyonlara, henüz tanınmamış antijenlere karşı artmış inflamatuvar yanıt sonucu ortaya çıkmaktadır. Zamanla HIV-negatif hastalarda bildirilen olgular ve antitüberküloz tedavi sırasında kötüleşme gibi pek çok durum da bu kavram ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu bildiri de kliniğimizde takip edilen bir postpartum tüberküloz olgusu do-layısıyla immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu gözden geçirilmiştir.

Anahtar Sözcükler: İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu, tüberküloz.

Summary: Immune reconstitution inflammatory syndrome. A case of postpartum tuberculosis. Immunorestitution disease or immune reconstitution inflammatory syndrome was initially described in HIV/AIDS patients under antiretroviral therapy. Although there were a decrease in viral load, control of viral replication and an increase in CD4+ T lymphocyte counts, the appearance of different forms of opportunistic infections and deterioration in their clinical status were observed in these patients. This clinical deterioration is a result of an excessive inflammatory response against previously diagnosed or asymptomatic opportunistic pathogens or undefined antigens. Recently, this syndrome was defined in HIV-negative patients and in other cases such as development of paradoxical response during antituberculosis therapy. In this report we present a case with postpartum tuberculosis from the perspective of immunorestitution disease

Key Words: Immune reconstitution inflammatory syndrome, tuberculosis.

Giriş

İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (IRIS) ya da immün restitüsyon hastalığı, ilk olarak antiretroviral tedavi alan AIDS hastalarında, CD4+ T lenfosit sayısında artma ve viral yükteki azalmaya rağmen klinik seyirde kötüleşme, farklı klinik formlarda fırsatçı enfeksiyonların görülmesi olarak tanımlanmıştır (1). İmmün sistemin düzelmesi ve geri dönüşüne rağmen mevcut enfeksiyonun kötüleşmesi veya akut semptomatik enfeksiyon ortaya çıkması olarak ifade edilen bu durum, daha önce teşhis edilmiş veya asemptomatik olan fırsatçı enfeksiyonlara ya da henüz tanınmamış antijenlere karşı artmış inflamatuvar yanıtın sonucu ortaya çıkmaktadır (1,2). Henüz alta yatan nedenler netleşmese de, zaman içinde örnek olguların artması ile antitüberküloz tedavi sırasındaki paradoks kötüleşme gibi pek çok klinik durum bu başlık altında değerlendirilmeye başlanmıştır. Benzeri şekilde nadir, ancak ayırıcı tanısının zor olmasından dolayı önemli olan postpartum tüberküloz da bu kavram ile açıklanmaya çalışılmıştır.

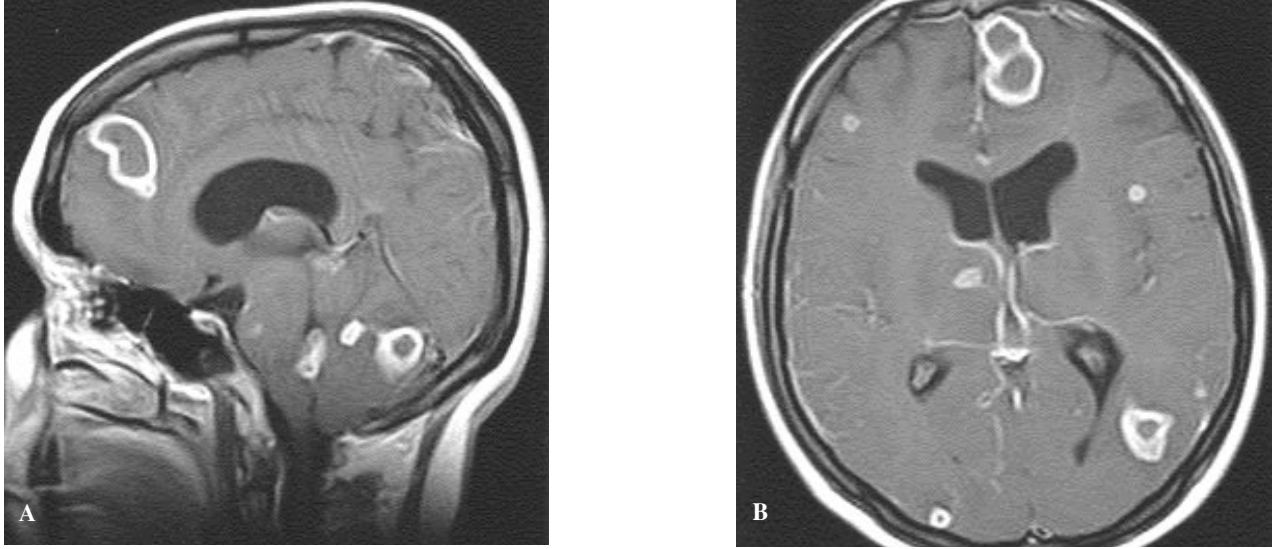
Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde takip edi-

len bir postpartum tüberküloz olgusu sunulmuş ve IRIS gözden geçirilmiştir.

Olgu

Sağlıklı bir gebelik geçiren 23 yaşındaki hasta, doğumdan 10 gün sonra başlayan öksürük, ateş yüksekliği şikayetleri nedeniyle başvurduğu Göğüs Hastalıkları Polikliniği'nde; klinik bulguları, akciğer grafisi, toraks bilgisayarlı tomografisi ile mi-liyer tüberküloz tanısı aldıktan sonra yatırılarak izoniazid (1x300 mg), rifampisin (1x600 mg), morfozinamid (2x1000 mg), streptomisin (1x1000 mg) İM başlanmış ve yapılan PPD testi 12 mm olarak bulunmuştu. BCG skarı (+) pozitif saptanan hastanın tedavi öncesi alınan balgam örneğinin teksif ile yapılan preparatında aside dirençli basil (ARB) görülmüş ve balgam kültüründe de Mycobacterium tuberculosis üremişti. Yapılan antibiyogram sonucu, üreyen basilin verilen antibiyotiklere duyarlı olduğu tespit edilmiş; izoniazid minimal inhibisyon konsantrasyon değeri (MİK) 0.1 mg/dl, streptomisin MİK 2 mg/dl, rifampisin MİK 2 mg/dl ve etambutol MİK 2.5 mg/dl olarak saptanmış; tedavinin 11. günü hastanın el ve ayaklarında karıncalanma şikayeti başlaması üzerine çekilen streptomisin tedavisi kesilerek etambutol eklenmişti. Tedavinin 16. gününde alınan balgam örneğinde ARB görülmemiş ve kültürde üreme olmamıştı. Hastanın tedavisinin 23. gününde sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı gelişmesi üzerine çekilen kraniyal MR görüntüleme intrakraniyal tüberkülomlar ve yan ventriküllerde kompresyon saptandı (Şekil 1). Hastaya 1 mg/kg/gün metilprednizo-

- (1) Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Görükle-Bursa
- (2) Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Görükle-Bursa
- (3) Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Görükle-Bursa



Şekil 1. Antitüberküloz tedavi sırasında ortaya çıkan tüberkülomların kranial MR görüntüleri. **A.** T1A sagittal kesitte, **B.** T1A aksiyal kesitte.

lon İV başlandı. Şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, yürürken denge bozukluğu şikayetleri olan hasta tüberküloz menenjit ön tanısı ile İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğine yatırıldı. Fizik muayenesinde vücut sıcaklığı 37.5°C, nabız 88/dakika, TA 120/80 mmHg, şuur açık, koopere, oryante, sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı, sağ alt ve üst ekstremitede 3/5, sol alt ve üst ekstremitede 4/5 kas gücü mevcuttu. Babinski solda pozitif olan hastada metilprednizolon kesilerek, tedavisine İV deksametazon eklendi. Dekametazon tedavisinin 7. günü şikayetleri kısmen gerileyen hastanın çekilen kranial MR görüntülemelerinde lezyonlarda anlamlı fark saptanmaması üzerine steroid tedavisinin süresi uzatıldı. Tedavisinin 60. gününde ikili antitüberküloz tedaviye geçildi. Antitüberküloz tedavisinin 78., toplam steroid tedavisinin 48. gününde; INH. ve rifampisin ile ikili antitüberküloz tedavinin devamı, steroid tedavisinin toplam 60 günde kesilmesi önerisi ile taburcu edilen hastanın, taburcu olmasından 37 gün sonra bulantı, kusma, baş ağrısı şikayetleri tekrarladı. Fizik muayenesinde sağ gözde dışa bakış kısıtlılığı, sol hemiparezi ve solda Babinski pozitifliği saptandı. Kliniğe yatırılan ve İV deksametazon tedavisi tekrar başlanan hastanın kranial MR görüntülemesinde daha önce mevcut olan tüberküloz ile uyumlu görünüm devam etmekte idi. Klinik yanıt alınan hasta oral steroid tedavisine geçilerek taburcu edilmesinin ardından çift görme, bulantı, kusma şikayetlerinin tekrarlaması üzerine çekilen kranial MR görüntülemesinde aquaductus sylvii düzeyinde, periakvaduktal parankimde mevcut olan lezyonun yapmış olduğu bası nedeni ile lateral ventrikül ve 3. ventrikülde genişleme tespit edildi. Tedavinin 198. gününde Beyin Cerrahisi Kliniği tarafından III. ventrikülostomi yapıldı. Hastanın baş ağrısı, çift görme şikayetinin tekrarlaması üzerine INH ve rifampisin tedavisine ek olarak ofloksasin ve etionamid eklendi. Hasta halen takip edilmektedir.

İrdeleme

Tüberküloz tedavisi başarılı olmasına karşın, paradoks olarak granülomlar ortaya çıkabilmekte ya da mevcut granülom

genişleyebilmektedir. Bu intrakraniyal bir tüberküloz olarak karşımıza çıkabileceği gibi bir lenf bezinin büyümesi şeklinde de olabilmektedir. İntrakraniyal tüberkülozların antitüberküloz tedavi sırasında genişlemesi ya da ortaya çıkmasını açıklayan pek çok mekanizma öne sürülmüştür. Bu konuda en az suçlanan ve hakkında yeterli kanıt olmayan görüş ise antitüberküloz ilaçlara karşı direncin bu tabloya neden olduğu görüşüdür (3-6).

İmmünoşüpresif tedavisi azaltılan ya da kesilen hastalarda doğal ve kazanılmış immün sistemin geri dönüşü sırasında artan lokal veya sistemik inflamatuvar yanıt sonrası, hastaların klinik durumlarında paradoks olarak kötüleşme görülebilir. Bu durumu tanımlamada farklı kaynaklarda farklı terimler kullanılmaktadır; IRIS, immün restitüsyon hastalığı, steroid kesilme hastalığı, immün restorasyon hastalığı bunlardan birkaçıdır (1,2).

Önceleri sadece antiretroviral tedavi alan HIV/AIDS hastalarında kullanılan IRIS ya da immün restitüsyon hastalığı tanımları, immünoşüpresif tedavisi kesilen HIV-negatif hastalarda da benzeri durumun görüldüğü olguların yayımlanmaya başlaması ile genişletilmiştir (7). Genellikle IRIS ile ifade edilen bu durum, immün sistemin düzelmesi, geri dönüşü ile daha önce mevcut olan enfeksiyonun kötüleşmesi veya akut semptomatik enfeksiyonun ortaya çıkmasıdır. Bu durum daha önce teşhis edilmiş veya asemptomatik fırsatçı enfeksiyonlara ya da henüz tanınmamış antijenlere karşı artmış inflamatuvar yanıtın sonucudur (2). Önceden mevcut bu enfeksiyon asemptomatik veya hafif semptomatik olabilir. Sendrom sırasında ortaya çıkan bulgular immün sistemin geri dönüşü sonucu ortaya çıkan immünoopatolojik yıkıma bağlanmaktadır. Dokudaki yıkımın derecesi ise mevcut mikroorganizmaların doku yayılımı, yıkımı, düzelmekte olan immün sistemin durumuna bağlıdır (2). İmmünoşüpresif tedavileri kesilen HIV-negatif hastalarda IRIS geliştiği bildirilen olguların yayımlanmasının ardından, postpartum dönemde gelişen bazı hastalıklar da bu bakış açısı ile değerlendirilmiştir. Çalışmalarda gebelik sürecinin, fetusun

maternal rejeksiyonunu engellemek için immünoşüpresif sürecin geliştiği bir dönem olduğu belirtilerek, bu durum hamilelikte tüberkülin pürifiye protein derivesine karşı hücresele immünitenin selektif baskılanması, lenfositik reaktivitedeki ilerleyici zayıflama ile ilişkilendirilmiştir (8). Bunların yanı sıra progesteron, PGE2, IL-4, IL-10 gibi plasental ürünler maternal dolaşımdaki T yardımcı immün yanıtı baskılar. Doğumdan sonra 24 saat kadar kısa bir süre içinde, lenfositik proliferatif yanıtta artış olduğuna dair bilgiler de göz önüne alınacak olursa bu immünoşüpresyon nedeni ile tüberküloz semptomları hamilelikte daha az görülürken, T yardımcı lenfositlerde baskılanmanın ortadan kalkışı ile tüberküloz semptomları açığa çıkabilir ya da mevcut semptomlar kötüleşebilir (8). Bu nedenle “peripartum ve postpartum tüberküloz” IRIS başlığı altında ele alınmıştır. Cheng ve arkadaşları (8)’nin bir çalışmasında 27’si akciğer dışı tüberküloz olmak üzere toplam 29 peripartum tüberküloz olgusu değerlendirilmiştir. Bu hastaların 2’si doğum öncesi aktif tüberküloz tanısı almış iken, 5 hastada doğuma 2 hafta ile 3 ay arasında değişen süre kala tüberkülozu düşündüren nonspesifik semptom ve bulgular saptanmıştır. Geri kalan 22 hastada hamilelik süresince tüberküloz ile uyumlu klinik semptom ve bulgular yok iken; doğumdan sonraki 10 gün içinde hastaların 16’sında ateş, baş ağrısı, ense sertliği, hemipleji, karın ağrısı, solunum sıkıntısı gibi çeşitli semptomlar görülmüştür. Gebelik sırasında üç hastada PPD testi yapılmış ve negatif olarak saptanmış iken; klinik kötüleşme süresince PPD testi uygulanan 7 hastadan 4’ünde test sonucu pozitif saptanmıştır. On bir hastada *M. tuberculosis* kültürde üretilmiştir. Hamilelik süresince asemptomatik olan 22 hastadan 21’inde semptomlar başladıktan ortalama 27 gün sonra antitüberküloz tedavi başlanmış; hastaların 11’i (%38) tedaviye rağmen kaybedilmiş; 4 hastada (%13.8) sol hemiparezi gibi sekel kalmış ve toplam iyileşme oranı %34.5 (10 hasta) olarak bulunmuştur.

Hamilelik sonrası postpartum ateş nedeni olarak ayırıcı tanıda göz önüne alınması gereken bu durumun tanısı oldukça güç olup, bu nedenle de tedavide gecikmeler olabilmektedir. Özellikle ateş tek bulgu ise endometrit, tromboflebit, akut pyelonefritten ayırımı zordur. Tüberkülin deri testi de gebelik süresince negatif olduğu için tanıda yardımcı değildir. Bizim olgumuz da şikayetlerinin başlamasından sonra farklı sağlık merkezlerinde, farklı tanımlar ile değerlendirilerek çeşitli tedaviler uygulanmış, ancak 10. gün miliyer tüberküloz tanısı konulmuştur.

Yapılan başka bir çalışmada 104 HIV-negatif, bakteriyolojik olarak kanıtlanmış tüberküloz enfeksiyonu olan ve tedavi alan hastalar irdelenmiş, risk faktörleri ortaya konulmuştur. Hastaneye yatırılmayı gerektirecek şekilde klinik kötüleşme gösteren 51 hastanın 16’sında klinik bozulma tedavi sırasında ortaya çıkmış; paradoks yanıt 4 hastada akciğer ve plevrada; 5 hastada vertebra ve paravertebral yumuşak dokuda; 3 hastada intrakraniyal bölgede, 2 hastada peritonda; 1 hastada kemik ve eklemlerde, 1 hastada sağ supraklaviküler lenf nodunda izlenmiş-

tir. Tedavi başlangıcında elde edilen tüm izolatlar önerilen tedaviye duyarlıyken, paradoks kötüleşme sırasında alınan tüberküloz kültürlerinde ise üreme saptanmamıştır. Altı hastada tedavide steroid uygulanmış, 10 hastada ise cerrahiye gerek duyulmuştur. Tüberküloz tedavisi sonrası klinik kötüleşme görülmeyen 53 hasta ile karşılaştırıldığında, tüberküloz tedavisi ile kötüleşen hastaların çoğunda (%8.2) başlangıçta akciğer dışı tüberküloz olduğu saptanmıştır. Akciğer dışı tüberkülozda en sık tutulan bölge santral sinir sistemi olarak bulunmuştur. Ayrıca bu gruptaki hastalarda tanı sırasında daha düşük lenfosit sayısı saptanmıştır (672 hücre/µl). Ancak kandaki lenfosit sayısının dokudaki lenfosit sayısını her zaman göstermeyeceğine de dikkat çekilmektedir (9).

Öte yandan paradoks kötüleşmenin klinik ciddiyeti immün yanıtta düzelmeye paraleldir. Artmış, tetiklenmiş bir immün yanıt, doku seviyesinde artmış immünoşüpresif yıkıma yol açabilir (2,7,9).

IRIS gelişen HIV/AIDS enfeksiyonu olan hastalarda mortalite oranı oldukça düşük olmasına rağmen sanılanın aksine HIV-negatif hastalarda yüksektir (2).

Sonuç olarak, IRIS gelişen olgulara ayırıcı tanıda ilaç direnci, yetersiz antitüberküloz tedavi, tedavinin yan etkileri, sekonder enfeksiyonlar dahil pek çok olasılık gözden geçirilmelidir ve IRIS’in bir dışlama tanısı olduğu unutulmamalıdır (2).

Kaynaklar

1. Shelburne III SA, Hamill R. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev* 2003; 5: 67-79
2. Cheng VCC, Yuen KY, Chan WM, Wong SSY, Ma ESK, Chan RMT. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 882-92
3. Hejazi N, Hassler W. Multiple intracranial tuberculomas with atypical response to tuberculostatic chemotherapy: literature review and a case report. *Infection* 1997; 25: 233-9
4. Akalın H, Kılıçturgay K, Akdiş C, Helvacı S, Mıstık R. İntrakraniyal tüberkülozların antitüberküloz tedavi sırasında paradoks olarak genişlemesi. *Türk Mikrobiyol Cemiyet Derg* 1993; 23: 153-8
5. Afghani B, Lieberman JM. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1092-9
6. Chambers ST, Hendrickse WA, Record C, Rudge P, Smith H. Paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *Lancet* 1984; 28: 181-3
7. Cheng VCC, Yuen KY, Wong PCY, et al. Immunorestitution diseases in patients not infected with HIV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 402-6
8. Cheng VCC, Woo PCY, Lau SKP, et al. Peripartum tuberculosis as a form of immunorestitution disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 313-7
9. Cheng VCC, Yam WC, Woo PCY, et al. Risk factors for development of paradoxical response during antituberculosis therapy in HIV-negative patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 597-602