



Çocuk Hastada Anti-TNF-alfa Tedavisi Sırasında Gelişen Asemptomatik Akciğer Tüberkülozu

Asymptomatic Pulmonary Tuberculosis in a Child under TNF-alpha Inhibitor Therapy

Manolya Acar¹, Fatih Karagözü¹, Murat Sütçü¹, Oğuz Bülent Ero², Selda Hancerli Torun¹, Nuran Salman¹, Ayper Somer¹

Öz / Abstract

TNF- α inhibitörlerinin klinikte kullanımı mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlık oluşturmaktadır. Bu hastalarda, alta yatan immün süpresif duruma bağlı olarak tüberküloz hastalığının klinik bulguları belirgin olmayabilir. Burada üç yıldır juvenil romatoid artrit ve üveit tanıları ile takipli olup adalimumab tedavisi altında akciğer tüberkülozu gelişen asemptomatik çocuk olgu sunulmuştur. Üç yıldır juvenil idiyopatik artrit ve üveit tanıları ile takipli 12 yaşında erkek hastaya, metotreksat ve metil prednizolon almakta iken göz bulgularının ilerlemesi üzerine adalimumab tedavisi başlanmıştır. Hastanın tedavi öncesi bakılan TDT 0 mm, posteroanterior akciğer grafisi normal idi. Tedavisinin üçüncü ayında babasının akciğer tüberkülozu tanısı alması üzerine Verem Savaş Dispanseri tarafından izoniazid profilaksisi başlanan hasta bir ay sonra poliklinik kontrolümüze geldi. Fizik muayenesi normal olan hastanın TDT 7 mm ve akciğer grafisinde paratrakeal dolgunluk saptanması üzerine çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde ise sağ üst paratrakeal alanda 40x27x24 mm boyutlarında nekroz alanları içeren, tüberküloz lenfadeniti ile uyumlu lezyon mevcuttu. Antitüberküloz tedavi başlanan hastanın takibine devam edilmektedir. TNF alfa inhibitörü kullanan hastalar tüberküloz gelişimi açısından tedavi öncesinde ve süresince yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Çocuk, TNF alfa inhibitörü, tüberküloz

The use of TNF-alpha inhibitor agents facilitates mycobacterial infections. Unlike in normal population, active tuberculosis in such patients may be asymptomatic. Here we present the case of an asymptomatic child who developed pulmonary tuberculosis during TNF-alpha inhibitor therapy. A 12-year-old child with a diagnosis of juvenile idiopathic arthritis and uveitis was referred to our clinic before initiation of adalimumab therapy. His tuberculin skin test was negative and chest X-ray was normal prior to therapy. On the third month of his therapy, his father was diagnosed with pulmonary tuberculosis, and he was initiated on isoniazid therapy. A month later, the patient's tuberculin skin test was measured as 7 mm, and chest X-ray revealed paratracheal opacity. Computerized tomographic scan confirmed a necrotic mass lesion with a size of 40x27x24 mm which was compatible with tuberculosis. He was thus initiated on antituberculosis therapy. Patients undergoing anti TNF-alpha therapy should be followed up for tuberculosis before and during therapy.

Keywords: Child, TNF-alpha inhibitor, tuberculosis

Giriş

Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörlerinin (TNFAI) klinikte kullanıma sunulması ile romatoid artrit, seronegatif spondiloartropati, inflamatuvar bağırsak hastalığı başta olmak üzere çok sayıda kronik hastalığın tedavisinde önemli başarılar elde edilmiştir. Bununla birlikte, enfeksiyon sıklığını artırma, nötropeni, lokal reaksiyonlar, otoimmüniteyi tetikleme ve malignite riskini artırma gibi çok sayıda yan etki ile de ilişkili bulunmuşlardır (1).

Tüberküloz (TB), TNFAI ile ilişkili enfeksiyon hastalıklarının başında gelmektedir. Bunun nedeni, *Mycobacterium tuberculosis*'e (MTB) karşı bağışıklık sistem yanıtında, Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α)'nın önemli görevlerinin olmasıdır. TNF- α , makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırarak, olgunlaşmamış dentritik hücreleri olgun hale getirerek, çok sayıda sitokin ve kemokinin salınımını, inflamasyon bölgesine lenfositlerin göçünü ve proliferasyonunu artırarak granülom oluşumuna katkıda bulunur (2). TNFAI'nin özellikle latent tüberkülozun reaktivasyon riskini artırdığı gösterilmiştir. Bu yazıda adalimumab tedavisi sırasında asemptomatik akciğer tüberkülozu gelişen çocuk olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Üç yıldır juvenil idiyopatik artrit ve üveit tanıları ile takipli olan, daha öncesinde aralıklı olarak metotreksat ve metil prednizolon almış olup, tedavi altında göz bulgularının ilerlemesi nedeniyle adalimumab başlanması planlanan 12 yaşında erkek hasta, altı ay önce izlem amaçlı olarak Çocuk Enfeksiyon Kliniğimize yönlendirilmiştir. Hastanın o dönem yapılan tüberkülin deri testinin (TDT) 0 mm, posteroanterior akciğer grafisinin normal olması ve tüberküloz açısından yapılan aile taramasında şüpheli bireyin saptanmaması üzerine adalimumab başlanması onaylanmıştı (Resim 1a).

¹Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon ve Klinik İmmünoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Istanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Murat Sütçü

E-posta: sutcu13@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received:

11.05.2016

Kabul Tarihi/Accepted:

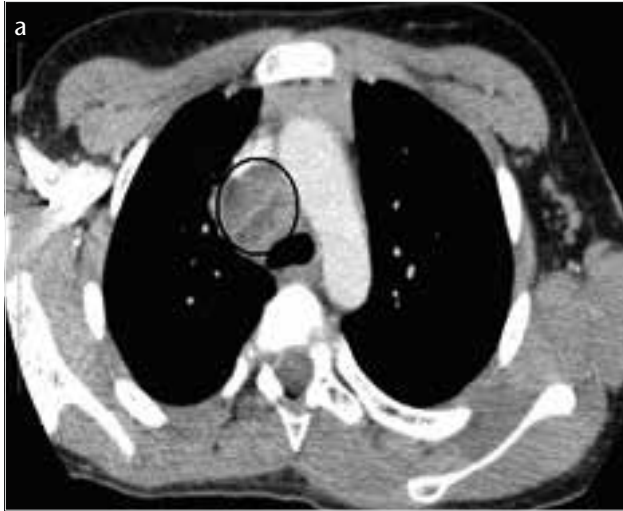
03.10.2016

© Telif Hakkı 2017 Makale metnine www.istanbultipdergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Available online at www.istanbulmedicaljournal.org



Resim 1. a, b. PA akciğer grafisi bulguları. (a) Başvuru sırasında normal PA akciğer grafisi. (b) Tedavinin 3. ayında paratrakeal opasite



Resim 2. a, b. Toraks BT bulguları. Sağ üst paratrakeal alandan alt paratrakeal bölgeye ve sağ hiler bölgeye uzanan 40 mmx 27 mmx 24 mm boyutlarında lezyon. (a) Transvers kesit, (b) Sagittal kesit

Klinik izlemimizde yakınmasız olan hastanın adalimumab tedavisinin üçüncü ayında babasının akciğer tüberkülozu tanısı aldığı ve hastaya temas profilaksisi amacıyla Verem Savaş Dispanseri tarafından izoniazid başlandığı öğrenildi. Adalimumab tedavisine devam eden hasta izoniazidin birinci ayında rutin poliklinik kontrolüne geldi. Fizik muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan hastanın akciğer sesleri dinlemekle doğaldı. Laboratuvar incelemesinde lökositozu yoktu, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerleri normal aralıktaydı. TDT 7 mm ölçülen hastanın akciğer grafisinde paratrakeal bölgede opasite saptanması üzerine çekilen bilgisayarlı toraks tomografisinde mediastende sağ üst paratrakeal alandan alt paratrakeal bölgeye doğru, buradan da sağ hiler bölgeye doğru uzanan 40 mm x 27 mm x 24 mm boyutlarında yer yer nekroz alanları içeren, kontrast tutulumu gösteren kitle lezyonu izlendi. İlk planda tüberküloz lenfadeniti ile uyumlu olduğu ifade edildiğinden hastaya izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutol içeren antitüberküloz tedavi başlanarak adalimumab tedavisi sonlandırıldı (Resim 1b ve Resim 2). Evde yaşayan aile bireylerinin tüberküloz taraması normal bulundu. Tedavisinin ikinci ayında akciğer grafisinde regresyon izlenen hastanın polikliniğimizde takibi halen devam etmektedir. Hasta onamı hastanın ebeveynlerinden alınmıştır.

Tartışma

Son yıllarda TNF- α 'nın biyolojik aktivitelerini antagonize eden adalimumab, infliksimab ve etanersept ülkemizde romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. TNF- α , MTB'ye karşı vücudun bağışıklık yanıtında önemli rol oynamakta olup, basilleri izole eden ve yayılımını engelleyen granülom oluşumu yoluyla tüberkülozu sınırlamak için gereklidir. Bu nedenle, TNFAİ tedavisinin de tüberkülozun ilerlemesi ve latent tüberküloz reaktivasyonu ile bağlantılı olması şaşırtıcı değildir. Tüm dünyada 2001 yılında infliksimab ile tedavi edilen 147.000 hastada 70 tüberküloz vakası rapor edilmiştir. Rapordan iki ay sonra bu sayı 117'ye çıkmıştır (3).

İngiltere'de TNFAİ tedavisi almış olan 10.000 hastanın TB insidansının değerlendirildiği bir çalışmada adalimumab ve infliksimab tedavileri sırasında TB insidansının etanerseptte göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu ajanların etki mekanizmaları incelendiğinde, adalimumab ve infliksimab doğrudan TNF- α 'yı inhibe ederken etanersept etkisini TNF-R1 ve TNF-R2 olarak tanımlanan reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Tüberküloz patofizyolojisi granülom oluşumundan esas sorumlu olanın TNF-R1 reseptörü olduğu bilinmektedir. Etanerseptin TNF-R1 üzerine afinitesi-

nin daha düşük olmasının tüberküloz riskini daha az arttırması ile ilişkili olması daha olası gözükmetedir (2).

Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri, latent MTB enfeksiyonunun reaktivasyon olasılığını arttırdığı gibi tüberküloz basili ile karşılaşan bireyin hastalık geliştirme riskini de arttırmaktadır. Tüberküloz ile karşılaşma riskinin yüksek olduğu bölgelerde, gelişen tüberkülozun latent TB aktivasyonu mu yoksa yeni kazanılmış TB enfeksiyonu mu olduğu ancak DNA dizileme yöntemi sayesinde belirlenebilir. Olgumuzun tedavi öncesi yapılan değerlendirmesinde TDT'nin sıfır mm ve akciğer grafisinin normal olması, sonrasında babasından aktif bulaş yolu ile hastalık geliştirmesi sebebiyle mevcut tabloyu yeni enfeksiyon olarak değerlendirdik. Aile taramasında aynı ev içinde yaşayan diğer bireylerin taraması normalken olgumuzda tüberküloz gelişmiş olması kullanılan TNFAİ'nin hastalığı kolaylaştırıcı etkisi ile ilişkili gözükmetedir.

Çeşitli çalışmalar infliksimab tedavisi sonrası TB gelişme zamanının etanersepte göre daha erken olduğunu göstermiştir. İngiltere'de yapılmış bir çalışmada, TNFAİ kullanımı sonrası ortalama TB gelişme zamanı karşılaştırılmıştır. İnfliksimab tedavisi sonrası TB gelişmesi ortalama 5.5 ay ile etanersept (ortalama 13.4 ay) ve adalimumabdan (18.5 ay) daha kısa bulunmuştur (4). Burada bahsedilen esasen latent TB enfeksiyonunun aktivasyonu için geçen süredir. Hastamızda tüberküloz gelişimi adalimumab tedavisinin üçüncü ayına denk gelmektedir. Ancak, babasının eş zamanlı akciğer TB tanısı alması ve hastamızın adalimumab öncesi latent TB enfeksiyonu saptanmamış olması sebebiyle yeni kazanılmış akciğer TB olduğunu düşündük.

Amerikan hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC) etanersept, infliksimab ve adalimumab gibi TNFAİ kullanan hastalarda artmış TB riski nedeniyle tedavi başlamadan önce tarama önermektedir. Tedavi öncesi immünsüprese hastalarda TDT'nin ≥ 5 mm olması pozitif olarak kabul edilmektedir (5). Ülkemizde TB insidansı yüksek olduğu için TNFAİ tedavi adayı olan herkese TB taraması yapılmalıdır. Bunun için anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi ve TDT yapılması önerilmektedir. TDT pozitif olan (≥ 5 mm), akciğer grafisinde fibrotik/kalsifik lezyonu olan ve son bir yıl içinde aktif TB'li bir hasta ile yakın teması bulunan kişilerde TB koruyucu tedavisi önerilmektedir. Bu mutlak endikasyonlar dışında, hem ilk hem de tekrar ölçülen TDT negatif olanlarda risk yarar oranını gözeterek tedaviye başlanabilir (6). Ulusal rehberlere göre en az bir ay izoniazid aldıktan sonra TNFAİ başlanması, izoniazidin 300 mg/gün dozunda 9 ay süreyle kullanılması önerilmektedir (7). TNFAİ kullanımı sırasında tüberküloza bağlı ateş, öksürük ve kilo kaybı gibi bulgular aşikâr olmayabilir. Hastamızda da ayrıntılı olarak sorgulamamıza rağmen bu yakınmaların hiç birini saptamadık. Bu nedenle, asemptomatik dahi olsalar hastaların TB gelişimi açısından yakın takibi ve öneriler doğrultusunda tarama testlerinin yapılması uygun yaklaşım olacaktır.

Tümör nekrozis faktör alfa inhibitörleri tedavisi altında aktif TB saptanan hastalarda ilaç duyarlılığı saptanana kadar TNFAİ dozunun azaltılması mümkünse kesilmesi önerilmektedir. Tüberküloz enfeksiyonu olan hastalarda TNFAİ tedavisinin kesilmesi sonrası paradoksal olarak inflamatuvar sendrom benzeri şekilde tablo gözlenebilir. Böyle bir reaksiyon gelişen hastalarda glukokortikosteroid tedavisi kullanılabilir (8). Hastamızda TNFAİ tedavisi kesildikten sonra böyle paradoksik bir yanıt gözlenmedi, aksine antitüberküloz tedavisinin ikinci ayında akciğer grafisinde regresyon izlendi.

Sonuç

Sonuçta, çeşitli nedenlere bağlı olarak TNFAİ kullanımı sırasında tüberküloz gelişimi riski yüksektir. Bu hastalarda, normal popülasyonun aksine tüberküloza ilişkin belirti ve bulgular aşikâr olmayabilir. Bu nedenle, TNFAİ kullanımı öncesi hastalar latent TB açısından taranmalı, ilaç kullanımı sırasında da mutlaka yakın takip edilmelidir.

Hasta Onamı: Hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - M.A., M.S.; Tasarım - M.A., F.K.; Denetleme - M.A., A.S., N.S.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - M.A., S.H.T., O.B.E., F.K.; Analiz ve/veya Yorum - M.A., M.S., A.S., N.S.; Literatür Taraması - M.A., M.S.; Yazıyı Yazan - M.A., F.K.; Eleştirel İnceleme - A.S., N.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadığını belirtmiştir.

Informed Consent: Informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - M.A., M.S.; Design - M.A., F.K.; Supervision - M.A., A.S., N.S.; Data Collection and/or Processing - M.A., S.H.T., O.B.E., F.K.; Analysis and/or Interpretation - M.A., M.S., A.S., N.S.; Literature Review - M.A., M.S.; Writing - M.A., F.K.; Critical Review - A.S., N.S.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55. [\[CrossRef\]](#)
2. Yasui K. Immunity against Mycobacterium tuberculosis and the risk of biologic anti-TNF- α reagents. *Pediatr Rheumatol* 2014; 12: 45. [\[CrossRef\]](#)
3. Lim WS, Powell RJ, Johnston ID. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med* 2002; 346: 623-6. [\[CrossRef\]](#)
4. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiebertman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104. [\[CrossRef\]](#)
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha California, 2002 – 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53: 683-6.
6. Kıyan E. Bağışıklığı baskılanmış durumlarda tüberküloz: Tüberküloz. Ed. Özkara Ş, Kılıçaslan Z. İstanbul: Aves Yayıncılık; 2010: 383-98.
7. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N et al. TNF- α : Engelleyici İlaç Kullanan Olguların Tedavi Öncesinde Tüberküloz Açısından Değerlendirilmesi ve Alınması Gerekli Önlemler. RAED II. Uzlaşı Toplantısı Raporu, 7 Mayıs 2005, İzmir.
8. Rivoisy C, Nicolas N, Mariette X et al. Clinical features and risk factors of paradoxical aggravation of tuberculosis after anti-TNF-alpha withdrawal. A case-control study. *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2012.