

## Kemik iliği biyopsisiyle tanı konulan bir intestinal tüberküloz vakası

An intestinal tuberculosis case diagnosed by bone marrow biopsy

Meltem ERGÜN<sup>1</sup>, Gülden AYDOĞ<sup>2</sup>, Metin BAŞARANOĞLU<sup>1</sup>, Aysel ÜLKER<sup>1</sup>, Bilge Tunç<sup>1</sup>, Sarper ÖKTEN<sup>3</sup>, Nurgül ŞAŞMAZ<sup>1</sup>

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, <sup>1</sup>Gastroenteroloji, <sup>2</sup>Patoloji, <sup>3</sup>Radyoloji Klinikleri, Ankara

*Intestinal tüberküloz gelişmekte olan ülkelerde halen görülmekte olan ve vakaların yaklaşık 1/3'ünde pulmoner tüberkülozun eşlik ettiği bir hastalıktır. Özellikle pulmoner tüberkülozu olmayan vakalarda tanı koymak güçtür. Spesifik olmayan semptomatolojisi, Crohn hastalığıyla karışabilen yönleri ve tanı; koymaya yönelik testlerin farklı sensitivite ve spesifiteleri nedenleriyle tanı öncelikle bu hastalıktan şüphelenmek ve multiple diagnostik metodları bir arada kullanarak konulabilir. Burada sunduğumuz 30 yaşında diare, karın ağrısı, kilo kaybı şikayetleri ile başvuran anemi, hipoalbuminemi saptanan ve kolonoskopik incelemede ileoçekal valv ve ileum ülserleri bulunan bayan hastada öncelikle Crohn hastalığı düşünülerek tedavi verilmiş ancak klinik yanıtızsızlık nedeniyle yapılan uzun araştırmalar sonunda intestinal tüberküloz tanısı konulabilmiştir.*

*Intestinal tuberculosis is still seen in developing countries, and approximately one-third of the cases are accompanied by pulmonary tuberculosis. Because of the non-specific symptomatology, similar findings to Crohn's disease and different sensitivity and specificity rates of diagnostic modalities are required to diagnose intestinal tuberculosis. A 30-year-old woman was admitted to our hospital with a two-year history of diarrhea, abdominal pain and weight loss. Laboratory tests showed anemia and hypoalbuminemia, and ulcers were found in the ileum and ileocecal valve on colonoscopic examination. Crohn's disease was diagnosed, but there was no clinical remission with mesalazine and steroid treatment. Intestinal tuberculosis was diagnosed after an extended work-up period.*

**Anahtar kelimeler:** Gastrointestinal tüberküloz, abdominal tüberküloz, intestinal tüberküloz

**Key words:** Gastrointestinal tuberculosis, abdominal tuberculosis, intestinal tuberculosis

### GİRİŞ

Intestinal tüberküloz gelişmiş ülkelerde daha çok AIDS gibi immun sistem yetersizliğine sebep olan hastalıklarla birlikte görülen, gelişmekte olan ülkelerde ise immun yetmezliği olmayan bireylerde de halen görülmekte olan bir hastalıktır (1). Pulmoner tüberkülozu olan bireylerde abdominal semptomların varlığında tanı koymak daha kolay iken akciğer bulguları olmayan hastalarda tanı koymak oldukça zordur, farklı diagnostik modalitelerin kombinasyonunu gerektirir ve bazen çok uzun sürebilir.

Intestinal tüberküloz özellikle ileoçekal bölgenin tutulduğu hastalarda Crohn hastalığı ile karışabilmektedir (2). Klinik şüphe tanıda birinci basamak olup, ikinci basamak ise farklı tanı metodlarını bir arada kullanarak, basili gösterilebilir.

### OLGU SUNUMU

Otuz yaşında bayan hasta kliniğimize günde 3-4 kere olan kansız mukussuz ishal, karın ağrısı, kilo kaybı şikayetleriyle başvurdu. Son bir yılda 8 kg kadar kaybettiğini

ifade ediyordu, ve 40 kg'dı. İlk şikayetleri iki buçuk yıl kadar önce başlamış, farklı merkezlerde araştırılmış ancak bir sonuç alınamamıştı. Fizik muayenede hastanın kaşektik görünümde olduğu konjonktivalarının soluk olduğu saptandı. Solunum ve kardiovasküler sistem muayeneleri doğaldı. Batın palpasyonla hassas, ağrılı idi, organomegali saptanmadı. Laboratuvar incelemelerinde Hb: 8.2, g/dl WBC: 6230 u/L, PLT: 480 000 u/L, Fe: 27 µg/dL, Fe BK: 116 µg/dL, Ferritin: 1807 µg/L, CRP: 89 mg/L, Sedim: 27/saat, T Prt: 4.6 g/dl, Alb: 2.3 g/dl saptandı. Gaita mikroskopisinde lökosit ve eritrosit yoktu, amip antijeni negatif ve kültüründe üreme saptanmadı.

Kolonoskopik incelemede ileoçekal valv ve çevresi ülser, deforme idi. Bu alandan biyopsiler alındı, ancak ileuma ileoçekal valvdeki darlık nedeni ile girilemedi. Çekum tabanı ve periapendiksiyal alan normal saptandı. Çıkan kolon proksimalinde yarım ay şeklinde lümeni daraltan ikinci ülser alan saptandı. Patolojik incelemesinde kriptit, inflamatuvar debris, granülasyon alanları, lenfoplazmosi-

**İletişim:** Meltem ERGÜN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: + 90 312 306 13 34

E-mail: melergun@yahoo.com

**Geliş Tarihi:** 04.02.2011 - **Kabul Tarihi:** 03.03.2011

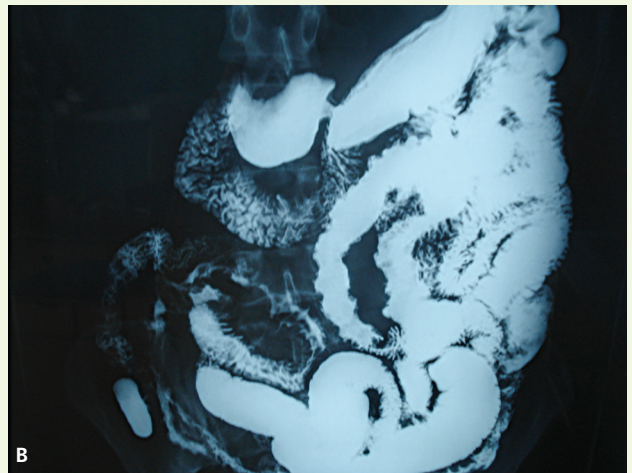
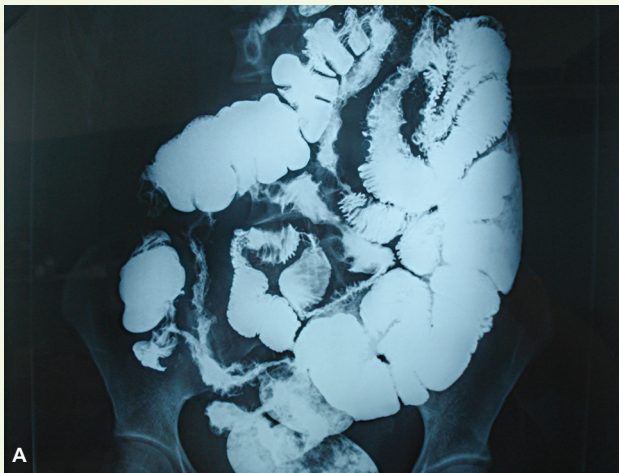
ter hücreler, polimorfonükleer hücreler izlendi, fokal aktif kolit olarak yorumlandı. Doku örneklerinde Tbc PCR negatifti. İnce barsak incelemesinde ileum pililerinde düzensizlik, yer yer nodüler, ülser görünümü saptandı, terminal ileum ve çekum yeterince ekspansif değildi. Resim (1). Bilgisayarlı tomografide distal ileal segmentlerde, terminal ileumda, çekumda yaygın, en kalın yerinde 10 mm olarak ölçülen düzensiz duvar kalınlaşması, pelviste serbest mayi, mezenterik, paraçölyak ve sağ alt kadranda en büyüğü 1,5 cm olan multipl lenf nodları saptandı (Resim 2).

Hastanın asit mayi örneklemeinde Glukoz: 91 mg/dl, Alb: 0.92 g/dl, SAAG: 1.2, LDH: 100 mg/dl, ADA: 13 U/L, asit direkt mikroskopisinde 30 hücre saptandı, sitoloji az sayıda mezotel hücresi içeriyordu.

Akciğer grafisi normal olan hastanın PPD testinde 10 mm endurasyon vardı. Hastaya Crohn hastalığı tanısı konularak mesalazin 3 gr ve metilprednisolon 40 mg/gün başlandı.

İki ay sonra kontrole geldiğinde hastanın şikayetlerinde hiç azalma olmadığı kilo kaybının daha belirginleştiği saptandı. Laboratuvar incelemelerinde Hb: 6,9 gr/dl, total prt: 4 g/dl, Alb: 2,1 g/dl, CRP: 83 mg/L, ESR:21/h bulundu.

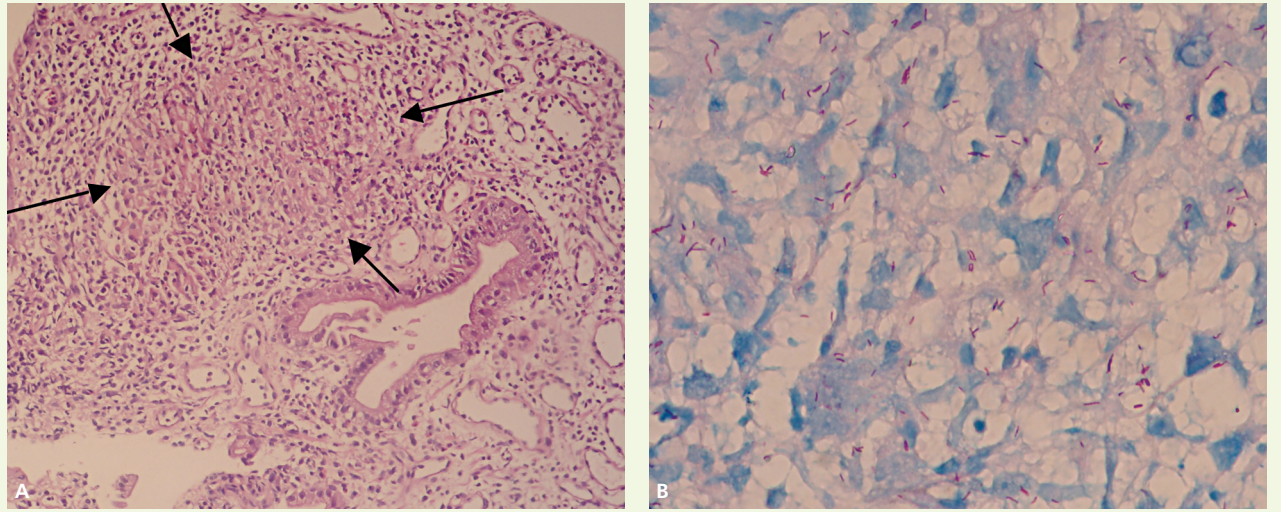
Kolonoskopik incelemede ileoçekal valv ağız daralmış, ülser saptandı, ileumdan hafif zorlanılarak geçildi, ileumda 20 cm kadar ilerlendi, değerlendirilen tüm segmentler inflame idi, derin, longitudinal ülserler, kaldırım taşı görünümü mevcuttu, biyopsiler alındı. Çıkan kolon proksimalindeki yaklaşık 4 cm'lik segmenti tutmuş ülser görülerek biyopsiler alındı. Patolojik incelemede lamina propriada



**Resim 1.** İnce barsak pasaj grafisi: İleum pililerde düzensizlik, yer yer nodüler, ülser görünümü, terminal ileum ve çekumda yetersiz ekspansiyon.



**Resim 2.** Abdominal bilgisayarlı tomografi: Distal ileal segmentlerde, terminal ileumda, çekumda yaygın, en kalın yerinde 10 mm ölçülen düzensiz duvar kalınlaşması, pelviste serbest mayi, mezenterik, paraçölyak, sağ alt kadranda en büyüğü 1,5 cm olan multipl lenf nodları.



**Resim 3. A:** Patolojik incelemede lamina propriada yoğun mikst iltihabi hücre infiltrasyonu, epitelioid histiosit ve orta kısımlarında birkaç nötrofil lökosit bulunan granülom (oklar) izleniyor. **B:** EZN boyamasında aside rezistan basiller seçiliyor.

yoğun mikst iltihabi hücre infiltrasyonu, birçok alanda epitelioid histiosit ve orta kısımlarında birkaç nötrofil lökosit bulunan granülomlar dikkati çekti. Granülomatöz ileit, ülserasyon ile birlikte kronik aktif kolitis (CH ileokoliti ile uyumlu) olarak yorumlandı.

Hastanın klinik durumunda düzelme olmaması göz önüne alınarak Crohn dışı nedenler tekrar araştırıldı. Sitomegalovirüs (CMV) IgG 443 değerinden 580'e yükselmişti, CMV pp65 Ag (+) ve CMV DNA PCR 35 Copy/ml saptandı. Hastada klinik durumu kötüleştiren eşlik eden CMV enterokoliti düşünülerek steroid tedavisi azaltılmaya başlandı ve gansiklovir (2x200 mg) tedaviye eklendi. Gansiklovirin 8'inci gününde halen genel durum bozuk ve ateş 39 °C idi. Takibinde lökosit sayısı 1500'e kadar düştü. Hastaya kemik iliği biyopsisi uygulandı. Kemik trabekülleri arasında kazeifikasyon nekrozu, etrafında epitelioid histiosit ve Langhans tipi dev hücrelerden oluşan granülom görülmesi üzerine hastanın ince barsak biyopsisi tekrar incelendiğinde Erlich Ziehl Neelsen (EZN) boyamasında aside rezistan bakteri saptandı (Resim 3). Bu tarihe kadar yapılmış olan tüm kültür ve Tbc PCR'lar hep negatifti. Hastanın gansiklovir tedavisi kesilerek 4'lü antitüberküloz (Izoniazid, rifampisin, streptomisin, pirazinamid) tedaviye başlandı.

Tedavinin 7. gününde AST 250, ALT 162'ye çıktı. Total bilirubin değeri 6,5 ve albümin 1,8 saptandı. INR değeri 1,62 idi. İlaçlara bağlı hepatotoksisite düşündü ancak ilaç rezistansı gelişmesinden korkularak, 4'lü antitüberküloz tedaviye sadece pirazinamid kesilerek devam edildi. Bir hafta içinde enzimlerde düşme olduğundan pirazinamide tekrar başlandı.

Tedavinin 3. haftasında transaminazlar ve hematolojik parametreler normale geldi. Sedimentasyon 8, CRP 17'ye geriledi. Hastanın antitüberküloz tedavisinin 2. ayı tamamlandıktan sonra streptomisin ve pirazinamid tedavileri kesildi, izoniazid ve rifampisine devam edildi. Hastanın antitüberküloz tedavisinin 4. ayı tamamlandı, halen genel durum iyi, iştahı açılmış, kilo alımı gerçekleşmiş, günlük dışkılama sayısı 2, laboratuvar parametreleri normal bulundu.

## TARTIŞMA

Abdominal tüberküloz, gelişmekte olan ülkelerde immünkompetan hastalarda görülebilen, olguların yaklaşık 1/3'ünde pulmoner tüberkülozun eşlik ettiği bir hastalıktır (1,2).

Abdominal tüberküloz, eskiden edinilmiş olan dormant basilin reaktivasyonu ile primer olabileceği gibi, aktif akciğer tüberkülozunun hematogen yayılımı, infekte balgamın yutulması, kontamine yiyecek içecekler ve komşuluk yoluyla, yayılımla gelişir. Intestinal, peritoneal, nodal ve solit organ tutulumları oluşturabilir. Intestinal tutulum, hiperplastik tip (tümör benzeri görünüm), ülser tip veya kombine tip şeklinde olabilmektedir. Tüberküloz basilinin gastrointestinal sistemde en sık lokalizasyonu ileoçekal bölgedir. Bu bölgedeki rölatif fizyolojik staz, minimal absorbtif aktivite ve basilin lenfatik dokuya afinitesi buraya yerleşimin temel nedenleridir (3,4).

Abdominal tüberküloz tanısı koymak özellikle eşlik eden akciğer tüberkülozu olmayan hastalarda güçtür. Gerek semptomlar gerekse bulgular çoğu vakada nonspesifiktir. Tanı basilin gösterilmesi esasına dayanır ancak basilin gös-



terilmesi testlerin farklı sensitivite ve spesifiteleri nedeniyle kolay olmamaktadır. Abdominal tüberkülozun en sık semptomları karın ağrısı (%93), iştahsızlık, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, diare, asit ve intestinal obstrüksiyon bulgularıdır. En sık görülen laboratuvar bulguları ise anemi, sedimentasyon yüksekliği, hipoalbuminemi (5,6). Bizim olgumuzda başlangıç semptomları karın ağrısı, diare, kilo kaybı iken takibinde ateş ve asit gelişti, laboratuvar bulgularından da anemi, hipoalbuminemi dikkati çekmekteydi.

Abdominal tüberkülozda transabdominal ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi ile barsak duvarında kalınlaşma, mezenterik lenfadenopatiler, asit, omental kek görünümü saptanabilir. İnce barsak pasaj grafisi ile ileumdaki ülserler, luminal daralma gösterilebilir.

İntestinal tüberküloz ile ayırıcı tanıya giren en önemli hastalık Crohn hastalığıdır. Her iki hastalıkta da karın ağrısı, kilo kaybı, diare olabilir, bununla beraber anemi, hipoalbuminemi aktif Crohn hastalığının en belirgin laboratuvar bulgularıdır. Bu iki hastalığı karşılaştıran serilerde Crohn hastalarında ekstraintestinal bulguların olması (artrit, oral ülser) ve fistüller ayırıcı tanıda önemli özellikler olarak ortaya çıkmıştır (2,7). Kolonoskopik incelemede de Crohn hastalığında nonsimetrik, uzunlamasına etrafı temiz ülserler ve aftöz ülserler görülürken, tüberküloz hastalığında daha çok anüler ve etrafı eritematöz ülserler dikkati çeker. Kaldırım taşı görünümü Crohn hastalığında görülen tipik bir bulgu olarak göze çarpmaktadır.

Kolonoskopik biyopside granülom görünümü her iki hastalıkta olabilir, kazeifiye granülom görülmesi tüberküloz hastalığı için tipik olmakla birlikte görülme sıklığı ancak %30'lardadır. Granülomların 400 µm'dan daha büyük olması da tüberküloz için spesifiktir ancak ölçüm tüm laboratuvarlarda yapılamamaktadır (8). Kolonoskopik biyopsiler örneklemede basil aranması için EZN boyası yapılması, PCR yöntemiyle basil aranması ve kültür yapılmasına da imkan verir. Doku örneklerinde Tbc PCR sensitivitesi %60-85 arasında iken kültürde üreme %25-40 olguda pozitifdir (9). Bizim olgumuzda PCR ve kültür hep negatif iken histopatolojik incelemede nonkazeifiye granülom görülmesi ayırıcı tanı açısından kolaylık sağlamamıştır. Ne varki histopatolojik incelemede EZN boyasıyla basilin görülmesi ile tanı konulabilmektedir.

İntestinal tüberküloz ayırıcı tanısında düşünülmesi gereken diğer bir hastalık da CMV enterokolitidir. CMV IgG

toplumda %35-80 olguda pozitif saptanmaktadır. Bu durumda CMV'ün hastalık oluşturan gerçek bir ajan mı yoksa ince barsakta yaşayan masum bir virus mu olduğunu ayırt etmek güç olmaktadır (10). CMV pp65 antijenemisi ve CMV DNA PCR incelemelerinin sensitivite % 65-100 arasında değişmektedir (11,12). Bizim olgumuz için de tüberküloz saptanmadan evvel, tedaviye yanıt vermeyen bir Crohn hastalığı olduğu düşünülerek bu duruma CMV enfeksiyonunun yol açabileceği düşünüldü, antiviral tedaviye yanıt alınamaması ve klinik durumun kötüleşmesi nedeniyle antiviral tedavi kesildi.

Asit sıvısı incelemesinde Serum asit albümin gradientinin (SAAG) <1,1 olması lenfoplasmositer hücreden zengin bulunması tüberküloza bağlı asitin en önemli özellikleridir. Asit sıvısında adenoazin deaminaz seviyesi 39 IU/L cut-off olarak alındığında sensitivitesi %100, spesifitesi %97 olan bir test olarak göze çarpmaktadır (13). Ne yazık ki bizim olgumuzda SAAG 1,2 ve ADA seviyesi 13 bulundu ve tüberküloz yönünden tanıya yardımcı olmadı.

Abdominal tüberküloz 4'lü antitüberküloz tedaviye iyi yanıt verir ve prognozu iyidir, yapılan çalışmalarda 9 aylık ve 18 aylık tedavileri arasında farklılık saptanmamıştır, immün kompetan hastalarda 9 aylık tedavi süresi yeterli bulunmuştur (14). Ancak hastaların yaklaşık %20'sinde ilaçlara bağlı yan etkiler gelişebilmektedir (15). Bizim hastamızda da tedavi ile klinik olarak belirgin iyileşme sağlanırken özellikle tedavinin ilk haftalarında hepatotoksisite yan etki olarak göze çarpmıştır. Tedavi modifikasyonu yapılırken özellikle 5 katı aşan transaminaz yüksekliklerinde ilaçların tümünü kesip enzimler düştükten sonra tek tek başlanması önerilse de bizim hastamız için özellikle klinik seyri çok ciddi seyreden bir hasta olduğundan ve ülkemizde multidrug rezistan suşların daha sık görüldüğü göz önüne alınarak hastada buna imkan vermemek için sadece pirazinamid kesilerek tedaviye devam edilmiş ve hemen 1. haftada enzimlerde düşme olduğundan pirazinamid tekrar tedaviye eklenmiştir.

İntestinal tüberküloz, nonspesifik klinik ve laboratuvar bulgularıyla tanı koymanın ve özellikle Crohn hastalığı ile ayırıcı tanı yapmanın güç olduğu bir hastalıktır. Tanı için öncelikle şüphelenmek, basili gösterebilmek için tüm yolları denemek gerekir. Tanı konduktan sonra tedavisi nispeten kolay, tedaviye yanıt çok iyi, ve prognoz mükemmeldir.

## KAYNAKLAR

1. Khan R, Abid S, Jafri W, et al. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non - HIV patients: an ongoing challenge for physicians. World J Gastroenterol 2006; 12: 6371-5.
2. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. Am J Gastroenterol 2009; 104: 1003-12.

3. Leung VK, Law ST, Lam CW, et al. Intestinal tuberculosis in a regional hospital in Hong Kong: a 10 year experience. *Hong Kong Med J* 2006; 12: 264-71.
4. Sanai FM, Bzeizi KI. Systematic review: tuberculous peritonitis - presenting features, diagnostic strategies and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 685-700.
5. Bolukbas C, Bolukbas FF, Kendir T, et al. Clinical presentation of abdominal tuberculosis in HIV seronegative adults. *BMC Gastroenterol* 2005; 5: 21.
6. Demir K, Ökten A, Kaymakoğlu S, et al. Tuberculous peritonitis-reports of 26 cases, detailing diagnostic and therapeutic problems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 581-5.
7. Zhou ZY, Luo HS. Differential diagnosis between Crohn's disease and intestinal tuberculosis in China. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 212-4.
8. Pulimood AB, Peter S, Ramakrishna B, et al. Segmental colonoscopic biopsies in the differentiation of ileocolic tuberculosis from Crohn's disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 688-96.
9. Yönel O, Hamzaoğlu HO. What is the most accurate method for the diagnosis of intestinal tuberculosis? *Turk J Gastroenterol* 2010; 21: 91-6.
10. de la Hoz RE, Stephens G, Sherlock C. Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002; 25 (Suppl 2): S1-12.
11. Domenech E, Vega R, Ojanguren I, et al. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis: a prospective, comparative study on prevalence and diagnostic strategy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1373-9.
12. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 331-7.
13. Riquelme A, Calvo M, Salech F, et al. Value of adenosine deaminase (ADA) in ascitic fluid for the diagnosis of tubercular peritonitis: a meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 705-10.
14. Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Is a 9-month treatment sufficient in tuberculous enterocolitis? A prospective, randomized, single-centre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 85-91.
15. Chou CH, Ho MW, Ho CM, et al. Abdominal tuberculosis in adult: 10-year experience in a teaching hospital in central Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43: 395-400.