

# Sistemik lupus eritematozus tanılı bir olguda akciğer, plevra ve bağırsak tüberkülozu: olgu sunumu

Şule Kaya\*, Necla Songür\*, Önder Öztürk\*, Metin İ.Çiriş\*\*, Ercan Tunç\*\*\*, Yıldırım Songür\*\*\*\*, M. Cem Koçkar\*\*\*\*, Ahmet Akkaya\*

\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, Isparta

\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD, Isparta

\*\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji AD, Isparta

\*\*\*\*Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD, Isparta

## Özet

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), birçok organ sistemlerinin tutulumu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Son zamanlarda, SLE hastalarında fırsatçı enfeksiyon riskinde, özellikle de akciğer tüberkülozu ve akciğer dışı organ tüberkülozunda artma olduğuna dair bir çok yayın bulunmaktadır. Altı yıldır SLE, diffüz proliferatif glomerulonefrit (DPGN) ve hipertansiyon tanıları ile takip edilen 35 yaşında bayan hasta üşüme, titreme, ateş, halsizlik ve kilo kaybı yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Akciğer grafisinde, sol akciğer orta ve alt zonda efüzyon ile uyumlu açıklığı yukarı bakan homojen dansite artışı izlendi. Hastanın öyküsünden 1 ay önce akut batın ön tanısıyla sağ hemikolektomi operasyonu geçirdiği öğrenildi. Ameliyat materyalinin patoloji sonucu kazeifikasyon nekrozu içeren granülomatöz inflamasyon ile uyumlu idi. Bronkoskopik biyopsilerde granülom görülmedi. Bronş lavajının direkt bakısında asido rezistan bakteri (ARB) negatif ve aynı materyalin kültüründe ARB üremedi. Plevral sıvıda adenozin deaminaz düzeyi (ADA) 182U/L idi. Klinik ve laboratuvar bulguları ile lupus aktivasyonu dışlanan olguda kullanmakta olduğu düşük doz kortizon tedavisine devam edildi. Bağırsak tüberkülozu, yayma negatif akciğer tüberkülozu ve tüberküloz plörezi tanıları ile antitüberküloz tedavi başlandı. Antitüberküloz tedavi ile klinik ve radyolojik düzelme görülen olguda tedavi 9 aya tamamlandı.

**Anahtar kelimeler:** Akciğer tüberkülozu, akciğer dışı organ tüberkülozu, sistemik lupus eritematozus

## Abstract

### Pulmonary, pleural and intestinal tuberculosis in a case with the diagnosis of systemic lupus erythematosus: a case report

Systemic lupus erythematosus (SLE) is an autoimmune disease that characterized multisystem involvement. Recently, there are many reports about an increased risk for opportunistic infections, especially pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in patients with SLE. A 35-year old female patient, who had been followed with the diagnosis of SLE, diffuse glomerulonephritis and hypertension for six years, admitted to our clinic with the complaints of chill, fever, fatigue and weight loss. The chest roentgenogram showed an increased homogenous density in the left middle and the basal lung zones. It was learned that the patient was undergone the operation of hemicolectomy with the diagnosis of acute abdomen one month ago. The pathological examination of the specimen was showed a granulomatous inflammation with caseification necrosis. Any granuloma was seen on the bronchoscopic biopsies. The direct examination and culture of the bronchial lavage for acid-fast bacilli was negative. The level of adenosine deaminase in pleural fluid was 182 U/L. With the laboratory and clinical findings, activation of lupus was excluded and the low dose cortisone therapy was continued. The antituberculosis treatment was given with the diagnosis of bowel tuberculosis, sputum smear negative pulmonary tuberculosis and tuberculous pleurisy. By the clinical and radiological improvement, the treatment was completed in 9 months.

**Key words:** Pulmonary tuberculosis, extrapulmonary tuberculosis, systemic lupus erythematosus

Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği'nin 29. Yıllık Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi:** Doç.Dr. Necla Songür.

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları

Anabilim Dalı, Doğu Kampüsü, 32260, Isparta

Tel: 0 246 211 2450 Faks: 0 246 223 7103

E-posta: necla@med.sdu.edu.tr

Müracaat tarihi: 10.10.2008

Kabul tarihi: 13.11.2008

## Giriş

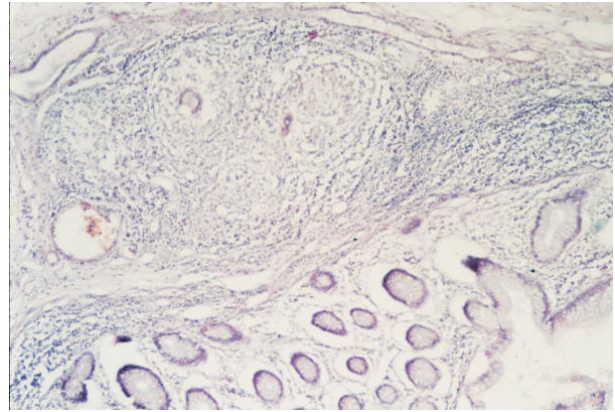
Tüberküloz klasik olarak bir akciğer hastalığı olarak kabul edilmiş ve gerçekte akciğerlerin yıkıcı hastalığı olarak tanımlanmıştır. Çok sayıda hastalık tüberküloz riskini artırır. HIV enfeksiyonu tüberküloz riskini en yüksek oranda artıran hastalık olmakla birlikte, silikozis, kronik böbrek yetmezliği, kontrolsüz diyabet ve çeşitli nedenlerle immünsüpresif (IS) tedavi kullanımı, tüberküloz riskini artıran diğer tanımlanmış gruplardır. 20. yüzyılda, Akciğer-dışı tüberküloz (ADTB) olguları, tüm tüberküloz olguları içinde giderek artış göstermiştir. Göğüs Hastalıkları kliniklerinden istenen konsültasyonların önemli bir bölümünü oluşturan ADTB'nin tanısal değerlendirilmesi oldukça özel iki klinik durumda gündeme gelmektedir; nedeni bilinmeyen ateşi olan bireyler ve bir organ ya da infekte bölgede granümatöz inflamasyonun biyopsi ile gösterildiği hastalar. Her iki durumda da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar yapılan derlemelerle tartışılmıştır (1,2).

Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) etyolojisi bilinmeyen, çok sayıda humoral ve hüresel bozuklukla karakterize kronik, inflamatuvar, multisistemik bir hastalıktır. En sık 20-40 yaşları arasında ve kadınlarda 10 kat daha fazla olacak şekilde görülür. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, SLE'li hastalarda fırsatçı enfeksiyon riskinin arttığını, özellikle de akciğer tüberkülozu ile birlikte akciğer dışı organ tüberkülozlarının da daha yüksek oranlarda olduğunu göstermektedir (3). Bu makalede, SLE tanısı ile uzun süre yüksek doz kortizon ve IS tedavi verilen 35 yaşındaki bayan hastanın takipleri sırasında ortaya çıkan bağırsak, akciğer ve plevra tüberkülozu literatür eşliğinde irdelenmiştir.

## Olgu Sunumu

Otuz beş yaşında bayan hasta yaklaşık 1 haftadır devam eden üşüme, titreme, ateş, halsizlik ve son 4 ayda yaklaşık 5 kg kilo kaybı yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öyküsünden, 6 yıldır SLE, Difüz proliferatif glomerülo nefrit ve hipertansiyon tanıları ile izlendiği, 1g/gün siklofosamid tedavisinin 10 kür verildiği, değişen zamanlarda günde 15 mg ve üzerindeki dozlarda uzun süre kortizon tedavisi aldığı öğrenildi. Isoniazid (INH) profilaksisi verilmeyen hasta 6 ay içinde iki kez gastroenterit atağı geçirmişti. Başvurusundan 2 hafta önce akut batın ön tanısı ile acil ameliyata alınan hasta, postoperatif dönemde kendi isteği ile taburcu edilmişti. Hastanın ameliyat raporundan çekum,

terminal ileum, çıkan kolon mezosu ve hepatic fleksuraya yakın 1 cm çapında kitleler görülmesi üzerine apendektomi ile birlikte sağ hemikolektomi ameliyatı uygulandığı ve patoloji sonucunun kazeifikasyon nekrozu içeren granümatöz inflamasyon ile uyumlu olduğu öğrenildi (Resim 1). Geçirilmiş tüberküloz veya son 1 yıl içerisinde tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü yoktu. Sigara kullanmayan hasta 7 yaşında doğumsal kalça çıkığı sebebiyle opere olmuştu.



Resim 1: Kolektomi materyalinde kolonda submukozada granümatöz yapıları, Langhans tipi dev hücre görülüyor. (H&E × 100).

Solunum yakınmaları olmayan hastanın çekilen akciğer grafisinde sağ akciğer üst lobda düzgün sınırlı nodüler lezyon ve solda plevral efüzyon mevcuttu (Resim 2a). Hasta lupus alevlenmesi ve lupusa bağlı muhtemel akciğer tutulumu ve /veya akciğer ve ADTB ön tanıları ile Göğüs Hastalıkları Servisi'ne ileri tetkik ve tedavi için yatırıldı.

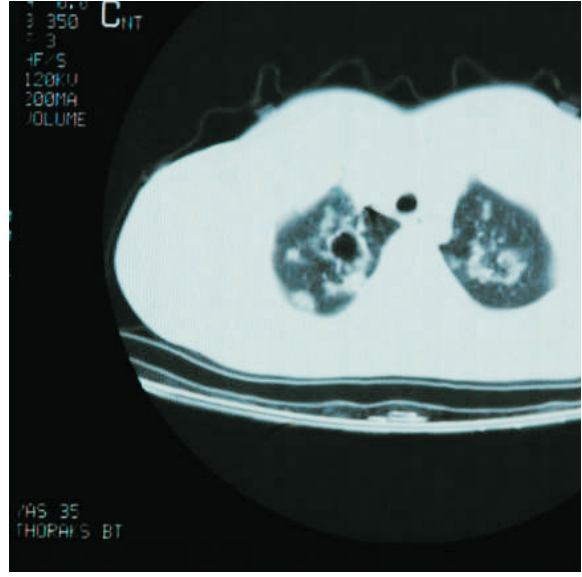


Resim 2a: Hastanın ilk yatışında çekilen akciğer grafisinde; sağ akciğer üst lobda düzgün sınırlı nodüler lezyon ve solda orta ve alt zonda açıklığı yukarı bakan homojen dansite artışı mevcut.

Hastanın fizik muayenesinde kan basıncı: 90/60 mmHg, vücut ısısı:36.8°C, nabızı; 88/dakika ve solunum sayısı 22/dakika idi. Solunum sistemi muayenesinde; solda arkada orta ve bazalde perküsyonla matite mevcuttu ve solunum sesleri azalmıştı. Diğer sistemlerde patolojik bulgu yoktu. Laboratuvar bulguları; beyaz küre 5400/mm<sup>3</sup>, hemoglobin 11g/dL, hematokrit %31.3, platelet sayımı 686x10<sup>3</sup>, BUN 18 mg/dL, kreatinin (kan) 1,1 mg/dL, glukoz (tokluk) 143 mg/dL, total protein 6,6 g/dL, albümin 4,61 g/dL, sedimentasyon 99mm/saat, CRP 96,2mg/L, ANA ve LE negatif, C<sub>3</sub> 180 mg/dL ve C<sub>4</sub> 24 mg/dL olarak ölçüldü.

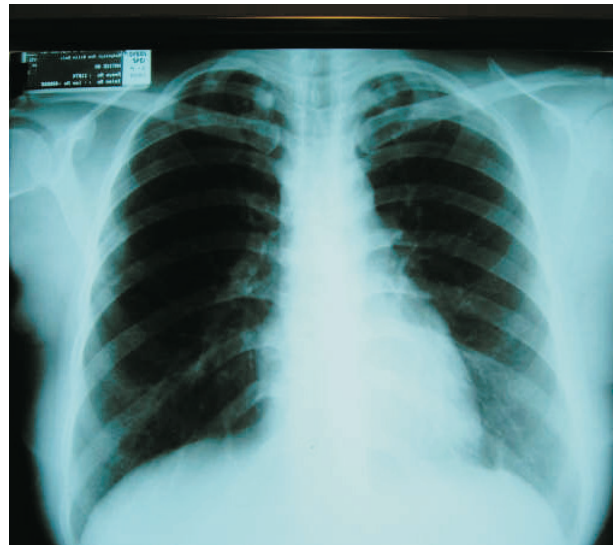
Solunum fonksiyon testinde; FVC: %72, FEV<sub>1</sub>: %79, FEV<sub>1</sub>/FVC: %80 idi ve akciğer hacimleri ile difüzyon kapasitesi normaldi. Arter kan gazında SaO<sub>2</sub>:% 97,2, pH:7,44, pCO<sub>2</sub>: 31,4 mmHg, pO<sub>2</sub>:87 mmHg ve HCO<sub>3</sub>:21,6 mmol/L idi.

Akciğer bilgisayarlı tomografisinde en büyüğünün kısa çapı 1cm'ye ulaşmayan birkaç adet lenfadenopati, sol hemitoraks inferiorunu dolduran plevral sıvı, sağ akciğer üst lob apikal segmentte 2cm çapında kaviter lezyon, sol akciğer üst lob anterior segmentte çok sayıda dağınık nodüler lezyonlar ve sol akciğer apikal segmentte 27x36x35 mm boyutlarında, nodüler görünümde çevresinde spikülasyonlar gözlenen lezyon mevcuttu (Resim 2b). Yapılan bronkoskopik incelemede, sol ana bronşta daha yaygın olmak üzere her iki ana bronş ağacında toplu iğne başı büyüklüğünde, soluk-sarı renkte, mukozadan kabarık nodüler lezyonlar izlendi. Her iki üst lob bronş ağzından bronş lavajı yapıldı. Sol üst lob lingula ağzından 3 adet mukoza biyopsi örneği alındı. Biyopsi materyalinin histopatolojik tetkikinde granülom yapısına rastlanmadı. Bronş lavajının direkt bakışında ARB negatifti. BCG skarlı olan hastanın PPD testi sonucu 7mm idi. Plevra biyopsi sonucu aktif kronik iltihap ile uyumlu idi. Plevral sıvısının mikroskopik incelemesi mezotel ve polimorf nüveli lökositlerden fakir, lenfositten zengindi. Plevral sıvıda ADA 182U/L ve ANA, LE, anti-dsDNA negatif, LDH 444 U/L, total protein 5.05 g/dL, albümin 3.7 g/dL, glukoz 143 mg/dL, Cl 111 mEq/L, plevra LDH/serum LDH:2.4 ve plevra protein/serum protein: 0.76, pH:7.44 ve ARB direkt bakı negatifti. Plevra sıvı ANA / serum ANA < 1 ve ADA düzeyi 184U/L idi. Klinik ve laboratuvar bulguları ile Romatoloji Kliniği tarafından tekrar değerlendirilen hastada lupus aktivasyonu düşünülmedi. Kullanmakta olduğu düşük doz kortizon tedavisine devam edildi. Kan, balgam ve bronş lavajının mantar ve nonspesifik kültürlerinde

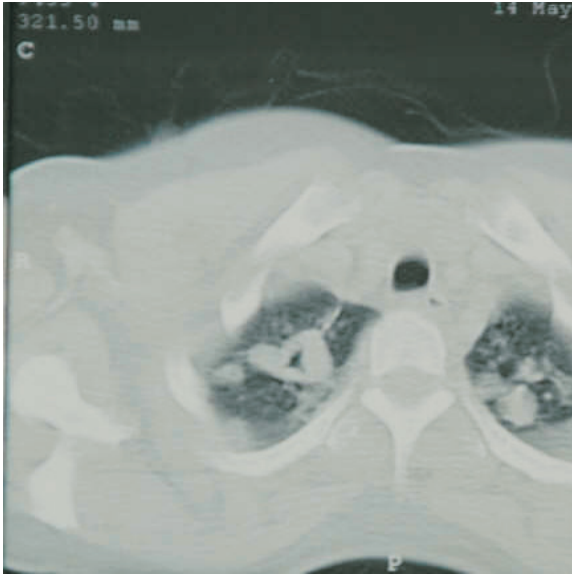


Resim 2b: Akciğer BT'de sağda 2 cm çapında kaviter lezyon ile sol akciğer apikal segmentte nodüler görünümde, çevresinde spikülasyonlar gözlenen lezyon mevcut.

üreme olmadı. En az bir hafta geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine klinik ve radyolojik yanıt alınmadı. Ayırıcı tanıda lupus aktivasyonu dışlanan ve bağırsak tüberkülozu patolojik olarak gösterilen ve yayma negatif fakat radyolojik olarak akciğer ve plevra tüberkülozu ile uyumlu lezyonları olan olguya antitüberküloz tedavi başlandı. Takiplerinde plevra sıvısı ve bronş lavajı kültürlerinde ARB üremedi. Antitüberküloz tedavi ile klinik ve radyolojik belirgin düzelme görülen olguda tedavi 9 ayda tamamlandı ( Resim 3a, 3b ).



Resim 3a: Anti-tüberküloz tedavi sonrası çekilen akciğer grafisinde plevral sıvının kaybolduğu gözlemlendi.



Resim 3b: Anti-tüberküloz tedavi sonrası çekilen akciğer BT'de her iki akciğer üst lob apikalde fibröz doku ile uyumlu olabilecek dansite artışı görüldü.

### Tartışma

SLE'de solunum sistemi diğer konnektif doku hastalıklarından daha sık etkilenir. Akciğerlerde plevral efüzyon ve pnömonitis, pulmoner emboli, pnömotoraks, pulmoner hipertansiyon ve geç dönemde de restriktif tip akciğer hastalığına sebep olabilmektedir (4). SLE'de halsizlik, yorgunluk, gece terlemesi, ateş, kilo kaybı ve sedimentasyon yüksekliği lupus alevlenmesi ile birliktedir. CRP düzeyi ise genellikle hafifçe yükselmekte, 50 mg/L üzerindeki değerler ise aktivasyondan çok enfeksiyonu desteklemektedir (5). Olgumuzda sedimentasyon 99mm/saat ve CRP düzeyi 96.2 mg/L idi ve lökopeni, nötrojeni, lenfopeni, trombositopeni yoktu. Serum ANA, LE ve Anti-ds DNA negatif ve C<sub>3</sub> ve C<sub>4</sub> düzeyleri normaldi. Plevral sıvıda ANA, LE, Anti-ds DNA'nın negatif ve plevral sıvı/serum ANA oranı 1'den küçüktü. Plevral sıvıya komşu akciğer parankiminde fibronodüler lezyonlar vardı. SLE'li hastalarda en çok görülen akciğer tutulum şekli plörezidir. Lupusa bağlı gelişen plevral efüzyonlar tek taraflı veya bilateral olabilir ve tipik olarak eksuda karakterindedir. Çoğunlukla plevral sıvı glukoza > 60 mg/dL, pH > 7.5'tir. Plevral sıvı/serum ANA oranının 1'den büyük olması ve sıvıda LE hücrelerinin gösterilmesi SLE tanısı için oldukça spesifiktir. Good ve arkadaşları, plevral sıvı/serum ANA oranının 1'den büyük olmasının kuvvetle lupusa bağlı gelişen plöreziyi desteklediğini

göstermişlerdir (6). Olgumuzda da plevra sıvı /serum ANA oranı 1'den küçük ve plevra sıvısında LE hücresi negatifti.

Akut lupus pnömonisi; ani başlayan öksürük, ateş, nefes darlığı ve hemoptizi ile seyreden, nadir görülen bir akciğer tutulum şeklidir. Hastalar klinik olarak kötüdür, lökositoz ve sedimentasyonda artış görülür. Radyolojik olarak daha çok alt zonlarda olmak üzere bilateral veya unilateral yama tarzında opasiteler bulunur (7). Öksürük, hemoptizi ve nefes darlığı yakınması olmayan, ateş, kilo kaybı ve halsizlik yakınmaları ile başvuran olgumuzun akciğer grafisinde üst zonlarda kaviter ve nodüler lezyonlar vardı. Lupus aktivasyonu dışlanan olguda mevcut bulgular ile akut lupus pnömonitisi de düşünülmeydi. Sistemik lupus eritematozus'lu hastalarda enfeksiyon önemli bir problemdir. Özellikle hastalığa bağlı gelişen ciddi komplikasyonlar nedeniyle hastanede sık yatan hastalarda enfeksiyonlar, mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Enfeksiyona sebep olan mikroorganizmaların çoğunluğunu her ne kadar gram pozitif (+) ve gram negatif (-) mikroorganizmalar oluştursa da son zamanlarda fırsatçı enfeksiyonlarda (tüberküloz, listeriozis, nokardiozis, kandidiyazis, kriptokokal menenjit gibi) artış olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (8).

Ülkemizde 556 SLE'li hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada tüberküloz oranı % 3,6 olarak bulunmuştur (9). Yüksek doz kortikosteroid kullanımı, enfeksiyon gelişimi için bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada SLE'li hastalarda günlük 20 mg'dan (veya eşdeğeri) daha fazla prednizolon dozunun, enfeksiyon riskini anlamlı ölçüde artırdığı gösterilmiştir (10). Bir başka çalışmada ise tüberküloz riskinin her 1 gram prednizolon dozunda %23 oranında arttığı bildirilmiştir (11). Yapılan çalışmalar, renal tutulumu olan SLE'li vakalarda immünolojik bozuklukların daha belirgin olduğunu ve özellikle TNF-alfa düzeylerinde göreceli olarak bir azalmanın bulunduğunu göstermiştir (12). Nefriti olan olgularda tüberküloz riski 2,27 kat artmaktadır (11). Olgumuzda da literatürle uyumlu olarak uzun süreli yüksek doz kortizon kullanımı ve SLE'ye bağlı gelişen nefrit, tüberküloz riskini artıran en önemli risk faktörleriydi.

Tüberküloz tanısı, ideal olarak hastalık bölgesinden alınan materyalde tüberküloz basilinin kültürü ile konur. Olgumuzda akciğer ve plevra tüberkülozu tanısı mikrobiyolojik veya histopatolojik olarak gösterilemedi. Tüberküloz plörezilerde yaymada örneklerin yaklaşık %10-25'inde ARB'nin pozitif

olduğu bildirilmektedir. Plevral sıvı incelemesi ve iğne biyopsisi olguların %90-95'inde tanı sağlamakla birlikte alınan örneklerin sayısı ve biyopsilerin kaç kez uygulandığı sonucu etkileyebilen önemli değişkenlerdir. Olgumuzda plevral sıvının tek taraflı ve lenfositten zengin olması, efüzyona parankim lezyonlarının eşlik etmesi, yüksek ADA (182U/L) düzeyi ve eşlik eden bağırsak tüberkülozu tanısı sebebiyle plevra biyopsisi tekrar edilmedi. Tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde, sistemik romatolojik hastalığı nedeniyle 3 ay veya daha fazla süreyle 15mg/gün prednizolon kullanan hastalarda INH profilaksisi tüberküloz riskini azaltmaktadır (9,13). SLE tedavisi için uzun süre yüksek doz kortizon tedavisi verilen ve renal tutulumu olan olgumuzda INH profilaksisinin verilmemesi tüberküloz gelişimine yol açan bir diğer önemli risk faktörüdür. Primer tüberküloz prevalansının yüksek olduğu ülkemizde, SLE'li hastalarda; PPD pozitifliği ve/veya önceden geçirilmiş tüberküloz enfeksiyonuna dair radyolojik kanıt ve /veya aktif pulmoner tüberkülozlu ile yakın temas durumlarında, yan etkileri de göz önünde bulundurularak INH profilaksisi mutlaka düşünülmelidir.

SLE'li hastalar, altta yatan immünolojik hastalık ile birlikte tedavide immünsüpresif ilaçların kullanılması nedeniyle enfeksiyonlar için önemli bir risk grubudur. Ülkemiz gibi tüberkülozun endemik olduğu bölgelerde SLE'li hastalarda pulmoner tutulum sık görülmekle birlikte ekstrapulmoner tutulumlar da göz ardı edilmemelidir. Ateşi ve özellikle nefriti olan, yüksek kümülatif dozda kortizon tedavisi verilen SLE'li hastalarda pulmoner yakınmalar olmasa da klinisyenin olası tüberküloz enfeksiyonu için şüpheli yaklaşımı son derece önemlidir. Tüberküloz SLE'ye bağlı alevlenmeleri taklit edebilir ve tanı gecikebilir. Tanıda gecikme yüksek mortalite oranları ile ilişkilidir. Vakaların hepsinde kesin tanıya, biyopsi ve uygun kültürde mikobakterinin gösterilmesi ile varılmalıdır. Ancak birçok durumda bu mümkün olmadığında tedaviden tanıya varma yolu geçerli olabilir.

### Kaynaklar

- 1- Arnov PM, Flaherty JP. Fever of unknown origin. *Lancet* 1997; 350: 575-580
- 2- Zumla A, James DG. Granulomatous infections: etiology and classification. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 146-158
- 3- Fraser RS, Müler NL, Colman N, Pare PD. Connective tissue diseases. In: *Diagnosis of Disease of The Chest*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunder Co, 1999; 1421-88
- 4- Dubois EL, Tuffanelli DL. Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus: computer analysis of 520 cases. *JAMA* 1964; 190: 104-111
- 5- Francisco P, Quismorio Jr. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. In Wallace DJ, Hahn BD, eds. *Dubois lupus erythematosus*. 5th.ed. Baltimore: Williams and wilkins Comp, 1997: 673-692
- 6- Good JT Jr, King TE, Antony VB, Sahn SA. Lupus Pleuritis: Clinical Factors and pleural Fluid Characteristics with special reference to pleural fluid antinuclear antibodies. *Chest* 1983; 84: 714-718
- 7- Michael PA, Lynch JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Thorax* 2000; 35: 159-166
- 8- Paton NI. Infections in systemic lupus erythematosus patients. *Ann Acad Med Singapore* 1997; 26: 694-700
- 9- Sayarlıoğlu M, Inanç M, Kamali S, Cefle A, Karaman O, Gul A, et al. Tuberculosis in Turkish Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Increased Frequency of Extrapulmonary Localization. *Lupus* 2004;13: 274-278
- 10- Ginzler E, Diamond H, Kaplan D, Weiner M, , . Computer analysis of factors influencing frequency of infection in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheum* 1978; 21: 37-44
- 11- Noël V, Lortholary O, Casassus P, Cohen P, Génereau T, André MH, et al. Risk factors and prognostic influence of infection in a single cohort of 87 adults with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 1141-1144.
- 12- Yu CL, Chang KL, Chiu CC, Chiang BN, Han SH, Wang SR. Defective phagocytosis, decreased tumour necrosis factor-alpha production, and lymphocyte hyperresponsiveness predispose patients with systemic lupus erythematosus to infections. *Scand J Rheumatol* 1989; 18: 97-105.
- 13- Hernandez-Cruz B, Sifuentes-Osornio J, Ponce-de-Leon Rosales S, Ponce-de-Leon Garduno A, Diaz-Jouanen E. Mycobacterium tuberculosis infection in patients with systemic rheumatic diseases. A case series. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 289-296.