

BİR NEDENİ BİLİNMEYEN ATEŞ OLGUSUNDA EKSTRAPULMONER TÜBERKÜLOZUN FARKLI ZAMANLARDAKİ FARKLI FORMLARI*

Gönül ŞENGÖZ*, Filiz YILDIRIM*, Sema GÜLDÜREN**, Ahmet ŞENGÖZ**, Kadriye KART YAŞAR*,
Özcan NAZLICAN*

* S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL

**SSK İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroşirürji Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

İlk kez Petersdorf ve Beeson tarafından “3 hafta süreyle 38.3°C'nin üzerinde devam eden ve hastane şartlarında bir haftalık araştırmaya rağmen nedeni saptanamayan ateş” şeklinde tanımlanan nedeni bilinmeyen ateş (NBA), infeksiyon ve infeksiyon dışı çok sayıda hastalık sonucu karşımıza çıkabilir. NBA ülkelere göre de değişiklik gösterebilir. Her hastanın özellikleri ayrıntılı incelenmeli ve hastalıkların kişilerde farklı tablolarla seyrebileceği unutulmamalıdır. Her türlü noninvaziv ve invaziv yöntemle tanı konulamayan olguda araştırıcı laparotomiden kaçınılmamalıdır. Ülkemiz koşullarında NBA etiyojisinde, infeksiyonların, özellikle de ekstrapulmoner tüberkülozun önemi bilinmektedir. Bu çalışmamızda BOS'dan Mycobacterium tuberculosis üretilerek tanısı konulan tüberküloz menenjitli bir hastanın, etkenin duyarlı olduğu ilaçlarla tedavi edilmesine rağmen, 2 yıl sonra NBA tablosu ile karşımıza gelerek gastrointestinal tüberküloz tanısının konması konu edilmektedir.

Anahtar sözcükler: ekstrapulmoner tüberküloz, nedeni bilinmeyen ateş

SUMMARY

Different Forms of Extrapulmoner Tuberculosis in Different Times in a Case of Fever of Unknown Origin

Fever of unknown origin (FUO), firstly described by Petersdorf and Beeson as “fever higher than 38.3°C on several occasions, persisting without diagnosis for at least three weeks in spite of at least one week's investigation in hospital” may present as the result of infections and many diseases other than infections.

Every patient must be evaluated in detail and it must not be forgotten that diseases may progress differently in each patient. Explorative laparotomy should not be avoided in cases persisting undiagnosed in spite of every noninvasive and invasive methods. In our country the importance of infections, especially extrapulmonary tuberculosis is known among the etiology of FUO. In this study, a patient diagnosed as tuberculous meningitis depending on the growth of Mycobacterium tuberculosis in her cerebrospinal fluid is the subject. Although treated by effective antibiotics, she come to us as FUO after two years and was diagnosed as gastrointestinal tuberculosis.

Key words: extrapulmonary tuberculosis, fever of unknown origin

Yazışma adresi: Gönül Şengöz, S.B. Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İSTANBUL
Tel.: (0212) 589 62 45

e-posta: drgonul@hasekihastanesi.gov.tr

Alındığı tarih: 27.03.2004, revizyon kabulü: 31.03.2004

*17.ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresinde sunulmuştur (26-30 Mayıs 2002, Antalya)

GİRİŞ

Eski çağlardan beri hastalıkların kardinal bir belirtisi olan ateş, infeksiyon hastalıklarının da en sık bulgularından biridir. Ancak ateşlerin tümü infeksiyonlara bağlı olmadığı gibi, infeksiyon hastalıklarının tümünde de ateş görülmez.

Nedeni bilinmeyen ateş (NBA) ilk kez Petersdorf ve Beeson tarafından "3 hafta süreyle 38.3°C'nin üzerinde devam eden ve hastane şartlarında bir haftalık araştırmaya rağmen nedeni saptanamayan ateş" şeklinde tanımlanmıştır⁽⁸⁾. Bazen nadir hastalıklar, bazen de sık görülen hastalıkların alışılmamış formları NBA'nın etiolojisini oluşturmaktadır. Erken tanı ve tedavi ile prognoz olumlu yönde etkilenmekte, mortalite düşmektedir. Mikrobiyolojideki gelişmeler, girişimsel radyolojideki hızlı ilerleme, sosyoekonomik ve toplumsal değişimler NBA'nın etiolojisinde rol alan hastalıkların sıklığını etkilemektedir. NBA'ya yol açan nedenler coğrafi bölgelere, ülkelerin gelişmişlik derecesine ve laboratuvar olanaklarına göre değişebilmektedir. NBA'ya neden olan hastalıklar için farklı sınıflamalar yapılmıştır. İnfeksiyon hastalıkları, kollajen vasküler hastalıklar ve neoplazmalar NBA'nın en sık sebeplerini oluşturur⁽³⁾. İnfeksiyonlar açısından etkenin daha doğru olarak tahmin edilmesine yardımcı olması için klasik, nozokomiyal, nötropenik ve HIV ile ilişkili NBA tanımları yapılmıştır.

NBA olgularında spesifik tanıya ulaşmak önemlidir. En gelişmiş tanı yöntemlerine ve yetişmiş uzman kadroya sahip merkezlerde bile % 7-15 kadar hastada tanı konulamamaktadır^(5,14).

NBA etiyojisine baktığımızda, infeksiyonların ilk sırayı aldığı görülmektedir. İnfeksiyonlar arasında ise ilk sırayı tüberküloz, özellikle de akciğer dışı tüberküloz almaktadır⁽²⁾.

OLGU

34 yaşındaki, Çin doğumlu Türkmen kadın hasta, baş ağrısı, ateş, karın ağrısı, bulantı-kusma, halsizlik ve terleme şikayetleri ile kliniğimize başvurmuştur. Hasta iki yıl önce kliniğimizde tüberküloz (TB) menenjit ve TB lenfadenit tanısı ile yatırılmış, Löwenstein-Jensen besiyerine ekilen beyin-omurilik sıvısı (BOS)'undan *M.tuberculosis* üretilmiş ve majör antitüberküloz ilaçlara karşı E-test ile duyarlılık gösteren MIC değerleri alınmıştır. Bilgisayarlı beyin tomografisinde frontal bölgede saptanan 1x1 cm'lik kitle tüberküloz lehine değerlendirilen hasta; 18 ay standart dördü antitüberküloz tedaviyi [izoniazid, rifampisin, etambutol ve pirazinamid (İNH+RİF+ETB+PRZ)], ilk altı aydan sonra ikili olarak İNH+RİF kullanmış ve şikayetleri tamamen kaybolmuştur.

Tedavinin bitiminden altı ay sonra bir aydır süren baş ağrısı, ateş, karın ağrısı, bulantı-kusma, halsizlik ve terleme şikayetleri ile başka bir hastaneye tetkik amacıyla yatırılan

hastada, sedimantasyon yüksekliği dışında bir bulgu saptanmamış ve nonspesifik tedaviye cevap alınamamıştır.

Hastanın hikayesinde, tedavisinin tamamlanmasını takiben gittiği Çin'de, daha önceden saptadığımız tüberkülozun lokalizasyonu ile uyumlu olan bölgeye bir cerrahi girişim uygulandığı öğrenilmiş ve hastanın muayenesinde de o bölgede 1x1 cm boyutlarında bir kemik defekti saptanmıştır. Hastaya kitle lezyonu (lösemik infiltrasyon, lenfoma gibi) olduğu düşünülerek cerrahi girişim uygulandığı sonucuna varılmıştır⁽¹¹⁾.

Hastanın fizik muayenesinde; 39°C ateş ve karında palpasyonla hassasiyet, laboratuvar incelemelerinde lökositoz, anemi ve sedimantasyon hızında artış saptanmıştır.

Hastadan alınan kan, idrar, balgam, dışkı ve BOS örneklerinin nonspesifik kültürlerinde üreme olmamış, BOS'ta ve idrarda aside dirençli boyanan bakteri (ARB) görülmemiş, serolojik tetkikleri (Gruber-Widal, Wright, Weil-Felix, monotest, soğuk aglütininin testleri, ekinokok hemagglütinasyon testi, CRP ve RF) negatif kalmıştır. Kalın damlada *Plasmodium* trofozoiti görülmemiştir. Anti-HIV testi negatif bulunmuştur. Akciğer grafisi ve tomografisinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmamıştır. Hastamızın yapılan transtorasik ekokardiyografisi normal sınırlarda bulunmuş, PPD'si 14 mm endürasyon oluşturmuştur. Takipleri sırasında beşinci gün, tabloya günde 3-4 kere, sarı renkli, sulu, kansız ve müküssüz ishal şikayeti eklenen hasta, bir aydır devam eden ateş ve bir haftadır hastanede tetkik edilmesine rağmen tanının konamaması nedeniyle NBA olarak değerlendirilmiştir.

Hastamızda gastrointestinal şikayetler ön planda olduğundan yaptırılan batin ultrasonografisi ve bilgisayarlı tomografisinde paraaortik multipl lenfadenopati, çekumda nodüler kalınlaşma ve dansite artışı bulunmuştur. Noninvaziv tetkiklerle sonuca ulaşamadığından, kolonoskopi yapılması planlanmış ve kolonoskopide terminal ileumda nodüler ve vejetan karakterli kitle lezyonu tespit edilerek biyopsi yapılmış, biyopsinin patolojik incelemesi sonucu submukozada Langhans tipi dev hücrelerin ve epiteloid histiositlerin görülmesi tüberküloz ile uyumlu bulunmuştur.

Hastaya gastrointestinal tüberküloz tanısı ile klasik dördü antitüberküloz tedavi başlanmış, hastanın 10 gün sonra ateşinin düşüp şikayetlerinin azaldığı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda NBA etiyojisinde infeksiyon dışı hastalıklar ilk sırada yer alırken ülkemizde NBA olgularının incelendiği çalışmalarda infeksiyonlar % 42-65 sıklığında bulunmuştur. İnfeksiyona bağlı NBA tanısı ile izlenen hastaların % 15-65'inden, ortalama yarısından tüberküloz sorumludur^(4,7,12,14). Tüberkülozun

tüm NBA olgularındaki sıklığı ise % 30'dur. Mert ve ark.⁽⁷⁾ 1984-2002 arası 19 yıllık dönemi içeren çalışmalarında, 162 hasta içinde 65'inin (% 40) tüberküloz olduğunu bildirmişlerdir. Bu oran gelişmiş ülkelerde azalmaktadır. Gelişmiş ülkelerdeki NBA serilerinde tüberküloz sıklığında yıllar içinde azalma olmakla birlikte, son yıllarda HIV enfeksiyonundaki artış nedeniyle tüberküloz olgularında da artış görülmektedir⁽¹²⁾. NBA olgularında görülen tüberküloz enfeksiyonu en sık milyer tüberküloz olmasına rağmen ekstrapulmoner tüberküloz da görülebilir^(2,9).

Tüberküloz, gastrointestinal sistemin herhangi bir yerini tutabilir. Primer olarak; oral yolla alınan bakterilerle veya primer enfeksiyon sırasında kan yoluyla barsağa gelen bakterilerin buraya yerleşmesi ve daha sonra enfeksiyonun aktifleşmesiyle, sekonder olarak da akciğer tüberkülozu olgularında yutulmasıyla oluşabilir. Barsağa ulaşan bakteriler lenfoid dokudan zengin ileo-çekal bölgeyi tercih ederler (% 85-90). Gastrointestinal sistemde multipl tutulum olabilir ki, bu olguların ayırıcı tanısında Crohn hastalığı mutlaka düşünülmelidir. Hemoraji, perforasyon, fistül formasyonu, obstrüksiyon, malabsorbsiyon sendromları başlıca komplikasyonlardır. Karan ve ark.⁽⁵⁾'nin 26 NBA olgusunu irdeledikleri çalışmalarında 13 olguda (% 50) enfeksiyonlar etiyojide ilk sırayı almıştır. Enfeksiyonlar içinde de tüberküloz, 4 olgu (ikisi tüberküloz adenit, biri tüberküloz peritonit ve biri de pankreas tüberkülozu) ile en sık saptanan enfeksiyon olmuştur. Olgumuzda olduğu gibi gastrointestinal tüberküloz ekstrapulmoner tüberkülozun bir formu olarak NBA etiyojisinde sık yer almaktadır.

Gastrointestinal tüberküloz dünyanın fakir yörelerinde hâlâ sık karşılaşılan bir sağlık problemidir⁽⁶⁾. Gastrointestinal sistem ve periton tüberkülozunda semptomlar genellikle nonspesifik olduğundan tanı için öncelikle şüpheli olmak gerekir. Aksi takdirde tedavide gecikmeye neden olunur ve komplikasyonlar oluşabilir.

Bu olguda gastrointestinal tüberkülozun ortaya çıkışı reaktivasyona da, reinfeksiyona da bağlı olabilir. Etkenin duyarlı olduğu ilaçlarla yeterli sürede tedavi edilse bile tüberkülozda dormant basillerin varlığı ya da merkezi sinir sistemine (MSS) uygulanan cerrahi müdahale gibi sebepler reaktivasyonu doğurabilecek faktörlerdir. Ancak MSS'ye uygulanan cerrahi müdahale sonrası meningeal reaktivasyon değil de gastrointestinal tutulumun ortaya çıkması bizi reaktivasyon fikrinden uzaklaştırmaktadır. Zira, Çin'deki tüberküloz insidansının ülkemiz ile yakın değerlerde seyrediyor olması (36/100,000)⁽¹³⁾, o bölgede yaygın olan ve hastamızda da varolan çiğ süt tüketimi hikayesi, bazı çalışmalarda⁽¹⁰⁾ ortaya konulan tüberkülozlu hastalardaki yüksek nüks oranları, olgumuzdaki gastrointestinal tüberkülozun bir reinfeksiyon olması ihtimalini arttırmaktadır. Buna rağmen aynı şartlarda yaşayan diğer aile bireylerinde tüberküloz ile ilgili klinik bir

tablonun ortaya çıkmaması reinfeksiyon aksine bir bulgu olarak kaydedilecektir⁽¹⁾.

Bir hastada ekstrapulmoner tüberkülozun üç ayrı formunun (TB lenfadenit, TB menenjit, gastrointestinal TB) ard arda izlenmesi de dikkat çekicidir.

Sonuç olarak tüberküloz, ülkemizde yaygın bir hastalık olup NBA etiyojisinde de halen ilk sıralarda bulunmaktadır. Bu olgu, tüberkülozun etkin antitüberküloz ilaçlarla tedavi edilse bile tekrar ortaya çıkabileceğini göstermesi bakımından ilginçtir. NBA olgularında tüberküloz, ilk araştırmamız gereken hastalık olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Arınç S, Arınç B, Yıldız E et al: Tüberkülozlu olguların sosyoekonomik özelliklerinin değerlendirilmesi, *Klimik Derg* 2002;15(3):82.
2. Balaban D, Karaoğlu A, Ersoy L: Deri tüberkülozları, *Haseki Tıp Bülteni* 1999;37(2):127.
3. Barclay WR: Fever of unknown origin, *JAMA* 1977;238(22):2404.
4. Çalangu S, Dilmener M, Eraksoy H et al: Fever of unknown origin (report of 40 cases), 4th European Congress of Clinical Microbiology, Kongre kitabı s.278, Nice (1989).
5. Karan MA, Erten N, Araz M, Taşcıoğlu C, Kaysı A: Nedeni bilinmeyen ateş: 26 vaka bildirisi, *Klimik Derg* 1995;8(3):124.
6. Marshall JB: Tuberculosis of the gastrointestinal tract and peritoneum, *Am J Gastroenterol* 1993;88:989.
7. Mert A, Ozaras R, Tabak F, Bilir M, Yılmaz M, Ozturk R: Fever of unknown origin: a review of 51 patients with tuberculosis, 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Kongre kitabı s.404, Glasgow (2003).
8. Petersdorf RG, Beeson BP: Fever of unexplained origin: Report of 100 cases, *Medicine* 1961; 40: 1.
9. Tabak F, Mert A, Dumankar A, Altıparmak MR, Aktuğlu Y: Nedeni bilinmeyen ateş olgularımız, *Klinik Gelişim* 1995;8:3638.
10. Tabakoğlu E, Hatipoğlu ON, Otkun M, Altıay G, Çağlar T, Agun K: Trakya bölgesindeki tüberküloz olgularının özellikleri, XXI. Ulusal Türk Tüberküloz ve Göğüs Hastalıkları Kongresi, Kongre kitabı s.44, Marmaris (1996).
11. Taşdemiroğlu E, Şengöz A: Kronik lenfositik lösemide intraserebral lösemik kitle; Olgu sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi, *Türk Nöroşirürji Derneği 17. Bilimsel Kongresi*, Poster sunumu s.168, İstanbul (2002).
12. Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T et al: From prolonged febrile illness to fever of unknown origin: the challenge continues, 13th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Kongre kitabı s.327, Glasgow (2003).
13. WHO Global Report: Annex 5, WHO, Geneva (2004).
14. Yenen OŞ, Çavuşlu Ş, Keskin K, Gül S, Koçak N, Danacı M: Nedeni bilinmeyen ateş: 12 olgu sunusu, *Klimik Derg* 1993;6(2):83.