

MİLİYER TÜBERKÜLOZ*

Ali MERT

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Miliyer tüberküloz; bol miktarda tüberküloz (TB) basilinin kan yoluyla yayılması sonucu oluşan bir klinik tablodur ve tüm TB olgularının ~ % 1'ini oluşturmaktadır. Miliyer TB'lu hastaların klinik özellikleri (koroidal tüberküller dışında) bu hastalığı düşündürücü yönde değildir. Bu hastaların yaklaşık yarısında granülomatöz hepatite bağlı alkalin fosfataz ve transaminaz seviyelerinde yükselmeler bildirilmiştir. Hastaların ~ % 50'sinde PPD deri testi pozitifliğine rastlanılmıştır. Miliyer TB nedeni bilinmeyen ateşin önemli bir sebebidir. Bu hastalığın tanısı genellikle güçtür. Tanıda radyolojik (akciğer grafisi, HRCT), mikrobiyolojik ve histopatolojik tanı yöntemlerine başvurulmalıdır. Akciğer grafisinde miliyer paterne olguların ~ % 80'inde rastlanılmaktadır ve HRCT miliyer görünümünün saptanmasında daha duyarlı bir radyolojik yöntemdir. Non-radyometrik tam otomatize TB hemokültür sistemlerinde, diğer bakteriler gibi Mycobacterium türleri de yüksek oranlarda üreyebilmektedirler. Miliyer TB tanısında akciğer, karaciğer ve kemik iliği doku örneklerinde granülomların gösterilmesi de son derece önemlidir. Akciğer ve karaciğerde granülomlara ~ % 80, kemik iliğinde ise ~ % 50 oranında rastlanılmaktadır. Miliyer TB tedavisi pulmoner TB'la aynıdır, yalnız tedavi süresi daha uzundur (12 ay). Menenjit ya da ARDS gibi komplikasyonların eşlik ettiği olgularda kortikosteroid eklenmesi önerilmektedir. Klinik düzelme genellikle tedavinin ilk 3 haftası, radyolojik düzelme ise ilk 3 ayı içinde olmaktadır. Bu hastalıkta mortalite oranı ~ % 25'dir ve mortaliteyi arttıran ana risk faktörü tedavinin gecikmesidir. Sonuç olarak, ateşi olan bir olguda akciğer grafisinde tipik miliyer paternin görülmesi aksi kanıtlanuncaya kadar miliyer TB kabul edilmelidir.

Anahtar sözcük: miliyer tüberküloz

SUMMARY**Miliary Tuberculosis**

Miliary tuberculosis (TB) is a clinical picture due to hematogenous dissemination of very large amount of bacilli and it corresponds to ~ 1 % of all TB cases. The clinical features of the disease (except choroidal tubercules) are not characteristic. Elevations in the levels of alkaline phosphatase and transaminase are reported in nearly half of the patients. Tuberculin skin test is positive in ~ 50 %. Miliary TB is an important cause of fever of unknown origin. The diagnosis is challenging and needs radiological (chest X-ray and HRCT), microbiological and histopathological studies. A miliary pattern is seen in ~ 80 % of the cases and HRCT is more sensitive in detecting miliary nodules. Like the other bacteria, non-radiometric automated TB blood culture systems yield Mycobacterium spp. in considerably high rates. Detecting pulmonary, hepatic and bone marrow granulomas is paramount in the diagnosis. Granulomas are seen in the lungs and the liver in ~ 80 % and in bone marrow in ~ 50 %. The treatment of miliary TB is similar to that of pulmonary TB; however the duration is longer (12-month). Steroid is recommended to be added when the complications such as meningitis or ARDS associate. Clinical and radiological improvement is generally noted within 3 weeks and 3 months respectively. The main risk factor increasing the mortality is late initiation of the effective therapy and gross mortality is ~ 25 %. In conclusion, a patient with fever and typical miliary pattern on chest X-ray should be accepted as having miliary TB until otherwise proven.

Key word: miliary tuberculosis

Yazışma adresi: Ali Mert. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

Tel.: (0212) 414 35 97

e-posta: doktoralimert@yahoo.com

Alındığı tarih: 02.03.2004, revizyon kabulü: 09.03.2004

* 19. ANKEM Klinikler ve Tıp Bilimleri Kongresi'nde Kahvaltılı Oturum-2 sunumu (30 Mayıs-03 Haziran 2004, Antalya)

Tanımı, patogenezi ve patolojisi

Miliyer tüberküloz terimi; oluşan histopatolojik tabloya bakılmaksızın, bol miktarda tüberküloz (TB) basilinin kan yoluyla (hematojen yol) yayılması sonucu oluşan, ilerleyici ve yaygın TB'un bütün formlarını tanımlamak için kullanılmaktadır (2,6,15,22,32,38,44). Bol miktarda TB basilinin hematojen yayılması sonucu her organ değişik oranda tutulabilmektedir (20,44,48,56). Lenfo-hematojen yayılma, primer infeksiyon sonucu oluşabildiği gibi, pulmoner veya ekstrapulmoner reaktivasyon TB döneminde bol miktarda basilin kan yoluyla yayılmasına bağlı olarak da oluşabilmektedir. Ana odak sıklıkla akciğerlerdir ve basiller buradan hiler lenf düğümleri ve duktus torasikus yoluyla kana dökülmektedir. Miliyer odaklardaki histopatolojik değişiklikler, hücrel immün sistemin normal olması veya yetersizlik derecesiyle ilişkilidir⁽¹⁵⁾. CD4 lenfosit düzeyleri normal olan hastalarda, klasik ve iyi organize olmuş tüberküller oluşmaktadır (tipik odaklar). Ciddi lenfopenili olanlarda ise atipik odaklar (iyi organize olamamış granülömler; az sayıda dev hücreler) oluşmaktadır. Bu odaklar genellikle bol nekroz ve yoğun basil içermesine karşın, çevreye yayıcı hücrel reaksiyon yetersizdir. Bazı lezyonlar ise polimorfonükleer lökosit ve bol basil içeren mikroabselardan oluşmaktadır. Otopside, bir olgu farklı organlarda tipik tüberküllerden mikroabselere kadar değişen histopatolojik spektrumu gösterebilir. Hücrel immün sistem yetersizliği derinleştiğinde (AIDS, tüylü hücreli lösemi, immünsüpresif tedavi alma) akciğer TB'nun dissemine olma olasılığı artar ve basilemi sonucu başta karaciğer olmak üzere birçok organ tutulmaktadır.

Miliyer TB; birbirine bitişik olmayan en az 2 organda tutulumunun gösterildiği bir klinik tablodur ve bu hastalıkta tüberkül varlığı aranan ana koşuldur. Tutulan organlarda tüberkül varlığı dolaylı (göz dibi muayenesi ile, radyolojik, hematolojik, biyokimyasal) veya dolaysız (mikrobiyolojik/histopatolojik) olarak gösterilebilmektedir.

Kişisel düşünceme göre, miliyer TB ve dissemine TB iki ayrı klinik formdur. Her ikisi de bol miktarda TB basilinin kan yoluyla (TB bakteremisi) tüm dokulara yayılması sonucu oluşmaktadır ve her organ değişik oranda tutulabilmektedir. Primer odak sıklıkla akciğerlerdir ve basiller buradan hiler lenf düğümleri ve duktus torasikus yoluyla kana dökülmektedir. TB basilemi sonucu; hücrel immün sistemi normal kişilerde daha çok miliyer TB, hücrel immün sistem yetersizliği durumunda ise dissemine TB gelişme olasılığı artmaktadır. Akciğer TB'ü olan immünsüprese bir hastanın kan ve/veya kemik iliği kültüründe TB basilleri üretilirse ve başka organlarda da (karaciğer, deri ve lenf düğümü gibi) tutulum saptanırsa bu olgu dissemine TB olarak kabul edilmelidir. Her iki klinik tablo da ekstrapulmoner TB'un bir klinik formudur ve nedeni bilinmeyen ateşe (NBA) yol açabilmektedir.

Epidemiyoloji

Günümüzde dünyada her yıl, % 95'i gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere, 10 milyon yeni TB olgusunun olduğu ve yılda 3.5 milyon kişinin bu hastalıktan öldüğü sanılmaktadır⁽³⁹⁾. Ülkemizde de TB endemik bir hastalıktır ve insidansın ~ 50 /100,000 olduğu varsayılabilir. Bu rakamlar Türkiye'nin TB yönünden orta insidanslı ülkeler arasında yer aldığını göstermektedir

Ekstrapulmoner TB, akciğer dışı TB klinik formlarına verilen genel bir isimdir. Tüm TB olgularının ~ % 80'i pulmoner, % 20'si ise ekstrapulmoner TB'dur. Miliyer TB, ekstrapulmoner TB'un bir klinik formudur ve ekstrapulmoner TB'ların % 7'sini, tüm TB olgularının ise ~ % 1'ini oluşturmaktadır⁽⁴⁹⁾. Kliniğimizde son 20 yıllık süreçte (1983-2002) 362 TB olgusu izlenmiştir ve tüm TB olgularımızın 50'sinin (% 14) miliyer TB olduğu görülmüştür.

Klinik ve laboratuvar özellikleri

Miliyer TB'lu hastaların yakınmaları, fizik muayene bulguları ve laboratuvar verileri bu hastalığı düşündürücü yönde değildir^(2,6,13,20,32,38,45,47,53). ARDS'den NBA'ya kadar değişebilen geniş bir klinik dağılıma yol açabilir. Yalnız bir fizik muayene bulgusu olan koroidal tüberküller, miliyer TB için son derece tanıtıcı bir bulgudur. Olgularımızda miliyer TB için tanıtıcı bir bulgu olan koroidal tüberkül sıklığı % 15 bulunmuştur. Bu oran Proudfoot ve ark.⁽⁴⁷⁾'nin serisindeki değere (% 21) yakındır. Koroidal tüberküllere çocuklarda daha sık rastlanıldığı⁽¹³⁾, erişkinlerde ise göz muayenesinin ve bu muayenelerde midriyatik ilacın rutin uygulanmaması nedeniyle daha az rastlanıldığı bildirilmiştir^(2,20,38,45,47,53). Bir otopsi serisinde, koroidal tüberküller % 50 oranında bildirilmiştir⁽⁵⁶⁾. Miliyer TB serilerinde^(2,32,38,45,47,53), plevral sıvıya olguların % 5-38'inde rastlanılmış olmasına karşın, bu bulguya olgularımızın sadece % 4'ünde rastlanılmıştır.

Miliyer TB'da anemi, lökopeni, lökositoz, monositoz, lökomoid reaksiyon, trombositopeni, agranülositoz ve pansitopeni gibi hematolojik değişiklikler görülmekle birlikte bu bulguların hastalığı belirleyici özelliği ve de önemi tartışmalıdır^(2,6,20,32,38,45,47,53). Miliyer TB'da sıklıkla karşılaşılan hematolojik bulgu kronik hastalık anemisidir. Pansitopeni nadir olmasına karşın, lökopeni veya trombositopeniye daha sık rastlanılmaktadır. Ateş ve zayıflama ile birlikte pansitopeni varlığı miliyer TB'ü da akla getirmelidir. Hematolojik bulguların prognozla ilişkisi gösterilememiştir^(6,38). Olgularımızda anemi genellikle (~ % 75) görülürken, lökopeni ve trombositopeniye ~ % 25, pansitopeniye ise % 10 oranında rastlanılmıştır.

Miliyer TB'da alkalen fosfataz, transaminaz, bilirubin ve kalsiyum seviyelerinde artma, sodyumda ise düşme gibi biyokimyasal değişiklikler bulunabilir^(2,20,32,38,45,47,53). Hiponatremi, uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması ile

ilgilidir ve menenjitte bağımsız olarak da görülebilen bir bulgudur⁽⁵⁶⁾. Hiperkalsemi, diğer granüloamatöz hastalıklarda olduğu gibi miliyer TB'da da bildirilmiştir. Fakat sık karşılaşılan bir bulgu değildir⁽⁶⁾. Miliyer TB olgularının yaklaşık yarısında alkalen fosfataz ve transaminaz seviyelerinde yükselmeler bildirilmiştir^(20,38,45). Karaciğer fonksiyon testleri ile karaciğer histolojisi arasında bir ilişki bulunamamıştır^(20,45). Olgularımızın yaklaşık yarısında transaminaz ve alkalen fosfataz düzeyleri artmış olarak bulunmuştur. Hepatomegali ve/veya karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk olmaksızın da granüloamatöz hepatitin görülebileceği unutulmamalıdır. Miliyer TB'da, akut faz göstergelerinden ESH genellikle yüksek olmasına karşın, negatif bir akut faz göstergesi olan albumin ise çoğunlukla düşüktür. Olgularımızın çoğunda sedimantasyon yüksekliği ve hipoalbuminemiye rastlanılmıştır (sırası ile % 90 ve % 64). Sık görülmemekle birlikte sadece 2 hastada ciddi hipoalbuminemi (<2.0 g/dl) saptanmış ve bunlardan birinde hastaneye yatışının 20.gününde generalize ödem (anazarka) gelişmiş, ancak bu bulgu tedavi ile düzelmiştir.

Yapılan çalışmalarda^(2,20,32,38,45,47,53), hastaların % 30-66'sında kollajenoz, diabetes mellitus, neoplasm, kronik renal yetmezlik, gebelik, steroid kullanımı ve alkol gibi TB oluşumunu kolaylaştırıcı faktörlere rastlanmıştır. Bu faktörlerden sadece gebelik ve steroid kullanımı ile mortalite arasında ilişki gösterilebilmiştir^(2,32,38,45,50). Olgularımızın ise yaklaşık 1/3'ünde predispozan faktörlere rastlanmış ve bu faktörlerle mortalite arasında ilişki gösterilememiştir. Behçet sendromlu bir olguda miliyer TB gelişmiştir. Bu olgu prednizolon ve infliximab kullanıyordu. Infliximab, TNF- α 'ya karşı monoklonal bir antikordur. FDA 1998'de diğer antiinflamatuvar ilaçlara yanıtız romatoid artrit ve Crohn hastalığının tedavisinde infliximab'ın kullanılmasını onaylamıştır. Bu iki hastalıkta infliximab'ın kullanılmaya başlamasından sonra, reaktivasyon TB'larında (daha çok ekstrapulmoner ve dissemine TB) bir artma görülmüştür⁽³¹⁾. İnterferon- γ ve interlökin-12'nin aksine, TNF- α 'nın insanda mikobakterilere karşı immün yanıtındaki koruyucu rolü gösterilememiştir. Buna karşın, infliximab kullananlarda reaktivasyon TB'nun artmış olması, bu sitokinin latent TB kontrolünde anahtar bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Anti-TNF- α tedavisinden sonra, granüloamlarda canlı *M.tuberculosis* basillerinin kontrol edilememesi söz konusu olabilir. Ancak altda yatan mekanizma açık değildir. Tüm bu nedenlerden dolayı, infliximab kullanılacak hastalarda latent TB enfeksiyonu ayrıntılı bir biçimde aranmalıdır. Ülkemizde TB endemik bir hastalık olmasına karşın, TB reaktivasyonuna yol açan HIV enfeksiyonu nadirdir. Bu nedenle ülkemiz TB olgularında, HIV enfeksiyonu için risk faktörü olmayanlarda anti-HIV antikorları bakılmayabilir. Olgularımızın birinde miliyer TB, AIDS'li bir hastada gelişmişti. Bu hastada tipik miliyer patern oluşmadan önce, uzamış ateşi nedeniyle anti-

HIV antikorlarına da bakılmıştı.

Miliyer TB'lu hastalarda PPD deri testi pozitiflik oranı özellikle son 20 yıllık süreçte gidikçe azalmış ve % 80'lerden % 32'ye kadar düşmüştür^(2,32,38,45,47,53). Bu azalmanın nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. PPD deri testinin negatif oluşu, prognozun kötü olduğunu göstermez^(2,6,38). Tedavi ile iyileşen olgularda PPD deri testi pozitifleşmektedir. Olgularımızın da % 33'ünde (15/45) PPD deri testi pozitifliği saptanmış ve bu testin negatifliği ile mortalite arasında ilişki kurulamamıştır.

Miliyer TB, hem NBA'e hem de rekürren NBA'e yol açabilmesine karşın, Proudfoot ve ark.⁽⁴⁷⁾'nin serisi hariç, miliyer TB çalışmaları^(2,20,32,38,45,47,53) NBA tartışılmamıştır. Yalnız Proudfoot ve ark.⁽⁴⁷⁾, miliyer TB serilerinde olguların % 25'inin NBA ölçütlerini doldurduğunu bildirmişlerdir. Böttiger ve ark.⁽⁹⁾ da NBA'e yol açan 5 dissemine TB olgusu yayınlamışlardır. Olgularımızın ise yaklaşık yarısı (% 52, 26/50) NBA olarak izlenmiştir. Miliyer TB'lu 50 olgumuzdan 22'sinde tanı yattığı gün çekilen akciğer grafisinde miliyer paternin görülmesiyle konmuştur. NBA tanı ölçütlerini tamamlayan 26 olgunun 12'sinde tanı, hastaneye yatırılışlarının 1-4. haftaları arasında akciğer grafisinde (3'ü HRCT ile) miliyer paternin gelişmesiyle konmuştur. Bir olguda ise tipik miliyer patern ateş başlangıcının 110. gününde gelişmiştir. Dört olgunun kan kültüründe 21-38. günler arası *M.tuberculosis* üretilmiştir. Diğerlerinde ise tanı kemik iliği biyopsisi, karaciğer biyopsisi, laparotomi ve otopsi (4 olgu) ile konmuştur.

NBA serilerinde ise, miliyer TB veya dissemine TB NBA'in önemli bir nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Son 40 yıllık süreçte yayınlanan 10 büyük NBA serisinde yer alan toplam 1329 olgunun⁽²⁰⁻²⁹⁾; 411'i (% 31) enfeksiyonlardır. İnfeksiyonlar içinde ise NBA'nın en sık nedeni (n=104/411; % 25) TB'dur. TB olgularının ise 11'i (~ % 10) pulmoner, 93'ü (~ % 90) ekstrapulmoner TB olarak bildirilmiştir. Ekstrapulmoner TB olgularının ise 34'ünde klinik form dağılımı verilmemiştir. Klinik form dağılımı verilenlerde ilk 3 sırada dissemine TB (21 olgu), TB lenfadenit (13 olgu) ve miliyer TB (6 olgu) gelmektedir.

Rekürren NBA ise, NBA'nın klasik tanı ölçütleri ve ayrıca birkaç gün ile birkaç hafta sürebilen ateşli dönemi, ateşsiz aralıkların izlediği ve ateşsiz aralıklarda hastanın kendisini iyi hissetmesi durumu olarak tanımlanmaktadır^(33,40). Yaptığımız İngiliz-dili medikal literatür taramasında (Medline 1966-2002) rekürren NBA'e yol açabilen 16 ekstrapulmoner TB olgusuna (5'i miliyer TB) rastlayabildik^(4,10,12,17,19,37,57,58). Miliyer TB olgularımızdan birinin de rekürren NBA'e yol açtığı belirlenmiştir.

Tanı

Bu hastalığın tanısı genellikle güçtür. Tanıda; radyolojik (akciğer grafisi, HRCT, karın-pelvis BT), mikrobiyolojik ve

histopatolojik tüm tanı yöntemlerine başvurulmalıdır.

Tipik miliyer odaklar akciğer grafisinde tipik miliyer patern şeklinde görülmesine karşın, atipik odaklar ise atipik miliyer nodüller olarak görülmektedir. Miliyer nodüller radyolojik olarak ya mikronodüldür (% 90), ya da makronodüldür^(3,35) (% 10). Mikronodüller iki taraflı, sayısız, küçük (1-3 mm arası; ~ 2 mm) ve aynı boyutlarda olan interstisyuma yerleşmiş yuvarlak opasitelerdir. Klasik miliyer nodüller mikronodüldür ve akciğer grafisinde tipik miliyer patern şeklinde görülür. Makronodüller ise 3-10 mm arasındaki nodüllerdir ve akciğer grafisinde atipik miliyer nodüller şeklinde görülmektedir. Akciğer grafisinde miliyer odakların görülmediği miliyer TB klinik formu, kriptik miliyer TB olarak isimlendirilmektedir^(15,47). Kriptik miliyer TB demeden önce HRCT de çektilmelidir. Çünkü HRCT'nin mikronodülleri gösterme duyarlılığı akciğer grafisinden üstündür^(3,35). Kriptik form daha çok hücrel immün yetersizliği olanlarda görülmektedir ve bu olgularda tanı mikrobiyolojik ve histopatolojik yöntemler ile konulabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, akciğer grafisinde miliyer nodüllerin miliyer TB olgularında % 40-100 oranında görüldüğü bildirilmiştir^(2,20,32,38,45,47,53). Hastalığın başlarında miliyer infiltrasyonların görülmemesi, tanıyı dışlatmaz^(2,9,20,32,38,45,47,53). Çünkü lezyonların radyolojik olarak görülebilir duruma gelebilmesi için ateş başlangıcının üzerinden en az 2 1/2 hafta geçmelidir⁽⁵⁰⁾. Olgularımızın ise, % 70'inde radyolojik olarak miliyer patern (22'sinde başvurduğu gün çekilen akciğer grafisi ile, 13'ünde yatırılışının birinci haftasından sonra çekilen akciğer grafileri ve HRCT ile) görülmüştür. Başlangıçta miliyer görünüm olmasa bile haftalar içinde gelişebileceği önemle vurgulanmasına karşın⁽²⁰⁾, hastalarımızın % 30'unda bu radyolojik bulgu gelişmemiştir (kriptik form). HRCT, miliyer görünümün saptanmasında faydalı bir radyolojik yöntemdir ve özellikle akciğer grafileri normal olan, buna karşın miliyer TB'dan kuşkulanan olgularda önerilmektedir^(3,35). Akciğer grafisi normal olan olgularımızdan üçünde tanı, HRCT ile miliyer görünümün saptanmasıyla konmuştur.

Tüberkülozun kesin tanısı aside dirençli basillerin (ARB) vücut sıvılarında ve/veya doku örneklerinde gösterilmesine ya da üretilmesine dayanır.

Non-radyometrik tam otomatize TB hemokültür sistemlerinde, diğer bakteriler gibi *Mycobacterium* türleri de yüksek oranlarda üreyebilmektedirler. Archibald ve ark.⁽⁵⁾ BACTEC MYCO/F LYTIC kan kültür şişelerini kullanarak 12 *Mycobacterium* türünün 11'ini (% 92) izole etmişlerdir. Bu çalışmada tek kezde 5'er ml kan alınmış ve aynı anda iki ayrı şişeye ekilmiştir. İkinci şişenin üreme oranına katkısı olmamıştır. Malawi'de yapılan bu çalışmada, TB'un klinik formları ve hastaların HIV enfeksiyonlu olup olmadıkları hakkında bilgi verilmemiştir. Brezilya'dan Grinsztejn ve

ark.⁽²¹⁾ da kesin dissemine TB olduğu kanıtlanmış 42 AIDS'li hastadan ardışık alınan 3 kan kültüründe, klasik TB kültür yöntemleriyle % 71 (30/42) oranında üreme saptamışlardır (11'i MAC kompleksi, 19'u *M. tuberculosis*). Olgularımızdan 5'inde nonradyometrik tam otomatize TB kan kültür sistemine ekim yapılmış ve tümünde 21-38. günler arasında *M. tuberculosis* üretilmiştir.

Yapılan çalışmalarda, tüberküloz granülomlarında ARB % 0 - % 44 oranında gösterilebilmiştir^(1,21,24,38). Polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi moleküler tanı yöntemlerinin geliştirilmesiyle TB'un hızlı ve erken tanısı yeni bir boyut kazanmıştır. Bu yöntemle, vücut sıvıları ve doku örneklerinde, *M.tuberculosis* DNA'sını saptama duyarlılığı % 42 ile % 100 arasında değişmektedir^(1,16,18,24,25,29,51). Çalışmamızda, 21 granülomlu doku örneğinin hiçbirinde ARB görülmezken, yaklaşık yarısında (% 47; 7/15) PZR pozitif bulunmuştur.

Miliyer TB tanısında akciğer, karaciğer, kemik iliği ve lenf bezi doku örneklerinde granülomların gösterilmesi de son derece önemlidir. İki ayrı çalışmada^(32,38), transbronşiyal biyopsi örneklerinde granülomların sıklığı sırası ile % 63 ve % 75 olarak bulunmuştur. Olgularımızın akciğer doku örneklerinde granülomlar % 86 (12/14) oranında saptanmıştır. Miliyer TB serilerinde^(16,20,21,32,38,47,51), hepatik granülomlara % 67-100 oranında rastlanılmıştır. Bu olgularda hepatomegali bulunmayışı ya da karaciğer fonksiyon testlerinin normal oluşu granülomların varlığını dışlatmaz^(20,45). Çalışmamızda da, hastaların yaklaşık 1/3'ünde karaciğer fonksiyon testlerinin normal oluşu ve hepatomegali bulunmayışına karşın, karaciğer biyopsisi yapılan 17 olgunun tümünde granülom saptanmıştır. Karaciğer biyopsilerinde tanı değerinin yüksek olmasına karşın, morbidite ve mortalitesinin kemik iliğine göre daha fazla olması nedeni ile karaciğerden önce kemik iliği biyopsisinin denemesi önerilmektedir. İncelenen serilerde, kemik iliğinin tanı değerinin ~ % 50 olduğu bildirilmiştir^(16,20,21,32,38,47,51). Olgularımızda ise kemik iliğinin tanı değeri % 59 (10/17) olarak bulunmuştur. Kazeifikasyon nekrozuz granülomların TB için özgül olmadığı unutulmamalıdır. Akciğerlerde⁽⁵⁹⁾, karaciğerde⁽⁵⁴⁾ ve kemik iliğinde⁽⁸⁾ granülom oluşumuna yol açabilen birçok hastalık vardır. Fakat granülomlarda kazeifikasyonun varlığı, ARB'lerin gösterilmesi, PZR pozitifliği veya doku ezmesi kültüründe *M.tuberculosis*'in üretilmesi tanı koydurucudur.

Tedavi ve prognoz

Miliyer TB tedavisi pulmoner TB'la aynıdır, yalnız tedavi süresi daha uzundur (12 ay). Dörtlü anti-TB tedavi kombinasyonu (INH/RMP/PZA ve EMB veya SM) başlanmalı, PZA ve EMB (veya SM) 2 ay kullandıktan sonra kesilmeli, INH/RMP ile tedaviye 12 ay devam edilmelidir⁽¹⁵⁾. Menenjit ya da ARDS gibi komplikasyonların eşlik ettiği olgularda kortikosteroid eklenmesi önerilmektedir^(6,20,22,45). Tedavi

sirasında pnömotoraks, ince barsak perforasyonu, ARDS ve paradoksal derialtı abseleri gibi komplikasyonların geliştiği bildirilmiştir^(11,16,26,41,42,43,52). İncelenen serilerde, klinik düzelmenin (ateşin kayboluşu, iştahın geri gelmesi ve hastanın kendini iyi hissetmesi) genellikle tedavi başladıktan sonraki 3 hafta içinde olmasına karşın birkaç aya kadar da uzayabileceği bildirilmiştir^(38,45,47). Miliyer TB’da radyolojik düzelme ise genellikle 2.5-5 ay arasında olmaktadır^(38,47,53). Bu hastalıkta mortaliteyi arttıran ana risk faktörleri; 40 yaşın üzerinde olma^(6,20,38), tedavinin gecikmesi^(6,38) ve menenjit gelişmiş olmasıdır^(6,20,32). Tedavi edilmeyen miliyer TB olguları genellikle bir yıl içinde ölmektedirler⁽³²⁾. Bu hastalıktaki mortalite oranı (% 21-28) son 25 yıllık süreçte değişiklik göstermemiştir^(6,16,20,32,38,45,47,53).

Olgularımızda mortalite oranı % 20 (10/50) olarak saptanmıştır. Mortaliteyi etkiliyen bağımsız değişkenler; menenjit (3 olgu) ve ARDS (2 olgu) gibi komplikasyonların eşlik etmesi, tanı konulamama nedeniyle tedavi verilmemesi veya gecikmesi olarak belirlenmiştir. Hastaların çoğuna 4’lü anti-TB tedavi verilmiştir. Ayrıca 4 hastaya (3 menenjitli, bir ARDS’li olgu) kortikosteroid uygulanmıştır. Tedavi sürerken, birer olguda komplikasyon olarak pnömotoraks, ARDS, paradoksal deri altı abseleri ve ince barsak perforasyonu geliştiği görülmüştür. Ateş, hastalarımızın çoğunda (% 87) 21 gün içinde kaybolmuş, radyolojik düzelme ise genellikle 2-3 ay içinde olmuştur.

Sonuç olarak, ateşi olan bir olguda akciğer grafisinde tipik miliyer paternin görülmesi, miliyer TB tanısını güçlü bir şekilde destekler. Kesin tanı için kültür ve biyopsi çalışmaları yapılmalıdır. Her ne kadar akciğer ve karaciğer biyopsilerinde granülomu görme olasılığı daha yüksekse de, girişim risklerinin az olması nedeni ile kemik iliği biyopsisine öncelik verilmelidir. Granülomlarda ARB görülmemesi TB tanısını dışlatmaz. Biyopsi örneklerinde PZR ile *M.tuberculosis* DNA’sının araştırılması tanıda önemli bir metod gibi görünmektedir. Klasik veya rekürren NBA olgularında, özellikle TB’un endemik olduğu ülkelerde, öncelikle miliyer TB düşünülmelidir. Bu hastalıkta mortalitenin yüksek olması nedeniyle, miliyer TB’dan kuşkulandırdığı durumlarda tanı yöntemleri hızla tamamlanarak anti-TB tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

- Akcan Y, Tuncer S, Hayran M, Sungur A, Ünal S: PCR on disseminated tuberculosis in bone marrow and liver biopsy specimens: correlation to histopathological and clinical diagnosis, *Scand J Infect Dis* 1997; 29:271-4.
- Alvarez S, McCabe W: Extrapulmonary tuberculosis revisited: A review of experience at Boston City and other hospitals, *Medicine* 1984;63: 25-55.
- Andreu J, Mauleon S, Pallisa E, Majo J, Martinez-Rodriguez M, Caceres J: Miliary lung disease revisited, *Curr Probl Diagn Radiol* 2002;31: 189-97.
- Anyanwu CH, Nassau E, Yacoub M: Miliary tuberculosis following homograft valve replacement, *Thorax* 1976;31:101-6.
- Archibald LK, Dobbie H, Kazembe P, Nwyanwu O, McKnight C, Byrne T, Addison RM, Bell M, Reller LB, Jarvis WR: Utility of paired BACTEC MYCO/F LYTIC blood culture vials for detection of bacteremia, mycobacteremia, and fungemia, *J Clin Microbiol* 2001;39:1960-2.
- Baker SK, Glassroth J: Miliary tuberculosis, “Rom WN, Garay SM (eds): *Tuberculosis*, 1st ed.” kitabında s.493-511, Little, Brown and Co, New York (1996).
- Barbado FJ, Vazquez JJ, Pena JM, Amalich F, Ortiz-Vazquez J: Pyrexia of unknown origin: changing spectrum of diseases in two consecutive series, *Postgrad Med J* 1992;68:884-7.
- Bodem CR, Hamony BH, Taylor HM, Kleopfer L: Granulomatous bone marrow disease: a review of the literature and clinico-pathologic analysis of 58 cases, *Medicine* 1983;62:372-82.
- Bottiger LE, Nordenstam HH, Wester PO: Disseminated tuberculosis as a cause of fever of obscure origin, *Lancet* 1962;1:19.
- Brusko G, Melvin WS, Fromkes JJ, Ellison EC: Pancreatic tuberculosis, *Am Surg* 1995;61:513-5.
- Chandra KS, Prasad AS, Prasad CE, Murthy KJ, Shrinivasulu T: Recurrent pneumothorax in miliary tuberculosis, *Trop Geogr Med* 1998;40:347-9.
- Collazos J, Guerra E, Mayo J, Martinez E: Tuberculosis as a cause of recurrent fever of unknown origin, *J Infect* 2000;41:269-72.
- Debré R: Miliary tuberculosis in children, *Lancet* 1952;2:545-9.
- de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JWM: Fever of unknown origin (FUO). I.A prospective multicenter study of 167 patients with FUO, using fixed epidemiologic entry criteria, *Medicine* 1997;76:392-400.
- Divinagracia R, Harris HW: Miliary tuberculosis, “Schlossberg D (ed): *Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections*, 4th ed.” kitabında s.271-84, WB Saunders Company, Philadelphia (1999).
- Eisenach KD, Cave MD, Bates JH, Crawford JT: Polymerase chain reaction amplification of a repetitive DNA sequence specific for *Mycobacterium tuberculosis*, *J Infect Dis* 1990;161:977-81.
- Fischer G, Spengler U, Neubrand M, Sauerbruch T: Isolated tuberculosis of the pancreas masquerading as a pancreatic mass, *Am J Gastroenterol* 1995;90:2227-30.
- Forbes BA, Hicks KE: Direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory specimens in a clinical laboratory by polymerase chain reaction, *J Clin Microbiol* 1993;31:1688-94.
- Forslund T, Laasonen L, Höckerstedt K, Stenman S, Edgren J: Tuberculosis of the colon in a kidney transplant patient, *Acta Med Scand* 1984;215: 181-4.
- Gelb AF, Leffler C, Brewin A, Mascatelto V, Lyons HA: Miliary tuberculosis, *Am Rev Respir Dis* 1973;108:1327-33.
- Grinsztejn B, Fandinho F, Veloso V, Joao EC, Lourenco MCS, Nogueira SA, Fonseca LS, Werneck-Barroso E: Mycobacteremia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome, *Arch Intern Med* 1997;157:2359-63.

22. Haas DW: Mycobacterium tuberculosis, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th ed." kitabında s.2576-607, Churchill Livingstone, Philadelphia (2000).
23. Handa R, Singh S, Singh N, Wali JP: Fever of unknown origin: a prospective study, Trop Doct 1996;26:169-70.
24. Harrington PT, Gutiérrez JJ, Ramirez-Ronda CH, Quiñones-Soto R, Bermudez RH, Chaffey J: Granulomatous hepatitis, Rev Infect Dis 1992;4:638-55.
25. Hawkley PM: The role of polymerase chain reaction in the diagnosis of mycobacterial infections, Rev Med Microbiol 1994;5:21-32.
26. Heap MJ, Bion JF, Hunter KR: Miliary tuberculosis and the adult respiratory distress syndrome, Respir Med 1989;83:153-6.
27. Howard P, Hahn HH, Palmer RL, Hardin WJ: Fever of unknown origin: a prospective study of 100 patients, Tex Med 1977;73:56-9.
28. Iikuni Y, Okada J, Kondo H, Kashiwazaki S: Current fever of unknown origin 1982-1992, Intern Med 1994;33:67-73.
29. Iles PB, Emerson PA: Tuberculous lymphadenitis, BMJ 1974;1:143-5.
30. Kazanjian PH: Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals, Clin Infect Dis 1992;15:968-73.
31. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwiertman WD, Siegel JN, Braun MM: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alfa-neutralizing agent, N Engl J Med 2001; 345:1098-104.
32. Kim JH, Langston AA, Gallis HA: Miliary tuberculosis: Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and outcome, Rev Infect Dis 1990; 12:583-90.
33. Knockaert DC, Vanneste LJ, Bobbaers HJ: Recurrent or episodic fever of unknown origin: review of 45 cases and survey of the literature, Medicine 1993;72:184-96.
34. Knockaert DC, Vanneste LJ, Vanneste SB, Bobbaers HJ: Fever of unknown origin in the 1980s, Arch Intern Med 1992;152:51-5.
35. Kwong JS, Carignan S, Kang EY, Müller NL, Gerald MF: Miliary tuberculosis: diagnostic accuracy of chest radiography, Chest 1996; 110:339-42.
36. Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG: Fever of undetermined origin: diagnosis and follow-up of 105 cases, 1970-1980, Medicine 1982;61:269-91.
37. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA: Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis, Am J Med 1979;67: 597-602.
38. Maartens G, Willcox PA, Benatar SR: Miliary tuberculosis: Rapid diagnosis, hematologic abnormalities, and outcome in 109 treated adults, Am J Med 1990;89:291-6.
39. Maher D, Raviglione MC: The global epidemic of tuberculosis: a World Health Organization perspective, "Schlossberg D (ed): Tuberculosis and Nontuberculous Mycobacterial Infections, 4th ed." kitabında s.104-15, WB Saunders Company, Philadelphia (1999).
40. Majeed HA: Differential diagnosis of fever of unknown origin in children, Curr Opin Rheumatol 2000;12:439-44.
41. Mert A, Bilir M, Akman C, Ozaras R, Tabak F, Oztürk R, Sentürk H, Aktuğlu Y: Spontaneous pneumothorax: a rare complication of miliary tuberculosis, Ann Thorac Cardiovasc Surg 2001;7:45-8.
42. Mert A, Bilir M, Ozaras R, Tabak F, Goksel S, Senturk H: A rare complication of miliary tuberculosis: intestinal perforation, Acta Chir Belg 2001; 101:42-5.
43. Mert A, Bilir M, Oztürk R, Tabak F, Ozaras R, Tahan V, Sentürk H, Aktuğlu Y: Tuberculosis subcutaneous abscesses developing during miliary tuberculosis therapy, Scand J Infect Dis 2000;32:37-40.
44. Mert A, Bilir M, Tabak F, Ozaras R, Ozturk R, Senturk H, Aki H, Seyhan N, Karayel T, Aktuglu Y: Miliary tuberculosis: clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults, Respirology 2001;6:217-24.
45. Munt PW: Miliary tuberculosis in the chemotherapy era: with a clinical review in 69 American adults, Medicine 1972;51:139-55.
46. Petersdorf RG, Beeson PB: Fever of unexplained origin: report on 100 cases, Medicine 1961;40:1-30.
47. Proudfoot AT, Akhtar AJ, Douglas AC, Horne NW: Miliary tuberculosis in adults, BMJ 1969;2:273-6.
48. Prout S, Benatar SR: Disseminated tuberculosis, S Afr Med J 1980; 58:835.
49. Rieder HL, Snider DE, Cauthen GM: Extrapulmonary tuberculosis in the United States, Am Rev Respir Dis 1990;141:347-51.
50. Sahn SA, Neft TA: Miliary tuberculosis, Am J Med 1974;56:495-505.
51. Schluger NW: The polymerase chain reaction in the diagnosis of tuberculosis, "Rom WN, Garay SM, Bloom BR (eds): Tuberculosis, 1st ed." kitabında s.233-9, Little, Brown and Company, Boston (1996).
52. Seabra J, Coelho H, Barros H, Alves JO, Goncalves V, Rocha-Marques A: Acute tuberculous perforation of the small bowel during antituberculosis therapy, J Clin Gastroenterol 1993;16:320-2.
53. Sharma SK, Mohan A, Pande JN, Prasad KL, Gupta AK, Khilnani GC: Clinical profile, laboratory characteristics and outcome in miliary tuberculosis, Q J M 1995;88:29-37.
54. Sherlock S, Dooley J: Diseases of the liver and biliary system, 10th ed., s.486-92, Blackwell Science Ltd, London (1997).
55. Shoji S, Imamura A, Imai Y, Igarashi A, Yazawa M, Hirahara K, Kagoshima M, Ono M, Nakajima K, Iguchi K: Fever of unknown origin: a review of 80 patients from the Shinetsu area of Japan from 1986-1992, Intern Med 1994;33:74-6.
56. Slavin RE, Walsh TJ, Pollack AD: Late generalized tuberculosis: a clinical pathologic analysis and comparison of 100 cases in the preantibiotic and antibiotic eras, Medicine 1980;59:352-66.
57. Strand CL, van Tassel RA: Abdominal pain, confusion, and intermittent fever in an elderly male, Minn Med 1972;55:67-73.
58. Takhtani D, Gupta S, Suman K, Kakkar N, Challa S, Wig JD, Suri S: Radiology of pancreatic tuberculosis: a report of three cases, Am J Gasroenterology 1996;91:1823-34.
59. Tanoue LT, Elias JA: Systemic sarcoidosis, "Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinsky JB (eds): Textbook of Pulmonary Diseases, 6th ed." kitabında s.407-30, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia (1998).