

## HIV İNFEKSİYONLU BİR HASTADA JENERALİZE TÜBERKÜLOZ LENFADENİTİ

Gönül ŞENGÖZ, Kadriye KART YAŞAR, Sema GÜLDÜREN, Filiz YILDIRIM, Özcan NAZLICAN,  
Denef BERZEG, Semra BATI KUTLU, Şirin ELMİ

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

### ÖZET

*HIV enfeksiyonu, asemptomatik taşıyıcılıktan hayatı tehdit eden fırsatçı enfeksiyonlara ve malignitelere dek uzanan geniş bir klinik yelpazeye sahiptir. HIV/AIDS olgularının üçte biri M. tuberculosis ile infektidir. HIV enfeksiyonu; aktif tüberküloz riskini, tüberküloza bağlı mortaliteyi ve dirençli tüberküloz gelişme olasılığını arttırırken, tüberküloz da HIV replikasyonunu ve hastalığın ilerlemesini hızlandırır. Bu çalışmada, lenfoma olduğu düşünülen, ancak servikal lenf nodu örneğinde aside dirençli boyanan bakteri görülen ve jeneralize tüberküloz lenfadeniti tanısı konulan HIV enfeksiyonlu bir hasta konu edilmektedir.*

**Anahtar sözcükler:** AIDS, HIV, tüberküloz

### SUMMARY

#### Generalized Tuberculous Lymphadenitis in a HIV Infected Patient

*HIV infection has a wide clinical spectrum from asymptomatic carriage to life threatening opportunistic infections. About one third of HIV/AIDS patients are infected with M.tuberculosis. Tuberculosis accelerates the replication of the virus and the progression of the disease, while HIV infection accelerates the progression to active tuberculosis, increases mortality rate from tuberculosis and the possibility of developing resistant tuberculosis. A patient who was suspected of having lymphoma but was found to be HIV positive is the subject of this study. Acid fast stain of her cervical lymph node sample was positive and she was diagnosed as generalized tuberculous lymphadenitis with AIDS.*

**Key words:** AIDS, HIV, tuberculosis

### GİRİŞ

İlk kez 1981 yılında ABD’de tesbit edilen AIDS, geçen yıllar içinde dil, din, ırk, cinsiyet ayırımı yapmadan, sınır tanımadan yayılmış ve 2003 yılı sonu rakamlarına göre 42 milyon kişiyi doğrudan etkilemiştir. Ölümle sonuçlanan bu hastalığın en belirgin özelliği bağışıklık sistemini yıkarak fırsatçı enfeksiyonlara ve Kaposi sarkomu, non-Hodgkin lenfoma gibi nadir kanser türlerine yol açmasıdır<sup>(13)</sup>.

*M.tuberculosis* enfeksiyonunun klinik tablosu, HIV

enfeksiyonuna bağlı immunsupresyonun şiddetine göre değişir. Ayrıca HIV ile infekte hastalarda atipik mikobakterilerle de enfeksiyon görülebilir.

Uygun örneklerden hazırlanan preparatlarda aside dirençli bakteri varlığı ve kültür yöntemleri, tanıda altın standarttır.

Hastanemize gelişinden beş ay öncesine kadar hiçbir şikayeti olmayan, son beş aydır ateş ve kilo kaybı bulunan, anamnezinde kan transfüzyonu ve operasyon hikayesi saptanan olgumuzda; ön tanı olarak lenfoma düşünülmüştür. Ancak ELISA ile anti-HIV pozitif bulunmasıyla beraber, servikal

lenf nodu örneği ve balgamda aside dirençli boyanan bakteri (ARB) görülmüş ve sonra da Löwenstein-Jensen besiyerinde üretilmiştir. Bu çalışmada, jeneralize tüberküloz lenfadeniti tanısı konulan HIV enfeksiyonlu bu hasta sunulmuş ve kilo kaybı, ateş ve jeneralize lenfadenopatisi olan hastalarda ayırıcı tanıda; ilk aşamada düşünülmesi gereken hastalıklardan birinin AIDS olması gerektiğinin vurgulanması amaçlanmıştır.

## OLGU

Daha öncesine ait bilinen bir rahatsızlığı olmayan 45 yaşında bayan hasta, beş ay önce başlayan halsizlik, iştahsızlık, ateş ve son üç aydır 18 kg'a varan kilo kaybı şikayetleri ile özel bir hastaneye başvurmuş ve tüm vücutta yaygın lenfadenopati ve sedimantasyon hızı artışı (saatte 123 mm ) tesbit edilmiştir. Batın ultrasonografisinde saptanan karaciğer hilusu ve paraaortik lokalizasyonda hipoeoik multipl lenfadenopati (LAP) lenfoma lehinde değerlendirilmiştir. Daha sonra çekilen servikal, toraks ve abdominal bilgisayarlı tomografilerinde orta ve alt juguler bölgede ve mediastende büyüklüğü 1 cm'yi geçmeyen, multipl lenf nodları bulunmuştur. Sağda plevrada ve minör fissürde kalınlaşma ve hepatomegali izlenmiştir. Karaciğer tru-cut biyopside mikst tip iltihabi olay ve nekroz içeren fibroadipöz doku örnekleri ve fokal bir alanda granülom benzeri odak saptanması üzerine hasta lenfoma ön tanısı ile ileri tetkik ve tedavi amacıyla hastanemiz iç hastalıkları servisine yatırılmıştır.

Özgeçmişinde 16 yıl önce apendektomi operasyonu geçirdiği ve 8 yıl önce de sezaryen operasyonu sırasında 2 ünite kan transfüzyonu yapıldığı öğrenilmiştir. İlk eşinden ayrılan hastanın 3 çocuğu olduğu, 10 yıl önce ayrıldığı ilk eşinin 2 yıl önce öldüğü ancak ölüm nedeninin bilinmediği hasta tarafından ifade edilmiştir. Hasta 9 yıldır bir başkası ile evli olduğunu bildirmiştir.

Fizik muayenesinde: genel durumu kötü, kooperasyonu ve oryantasyonu zayıf, kaşektik ve 38.8°C ateşi olan hastanın gingivasında hipertrofi, dil ve üst damağında beyaz kandida plakları, servikal bölgede en büyüğü 1x1 cm büyüklüğünde multipl LAP mevcuttu. Karında palpasyonla paraumbilikal hassasiyet saptandı ve Traube alanı kapalı idi. Laboratuvar tetkiklerinde hemoglobin 8.3 g/dl, hematokrit % 25, lökosit 7400/mm<sup>3</sup> (% 10 lenfosit ) olarak bulundu.

Mikroelisa yöntemi ile (BioRad, Pasteur) iki kez anti-HIV pozitifliği saptanan hastanın Western blot yöntemiyle doğrulama testi de (Deri ve Tenasül Hastalıkları Hastanesi) pozitif bulunmuştur.

AIDS olarak değerlendirilen hastada yaygın lenfadenopatinin etyolojisine yönelik yapılan araştırmada servikal bölgedeki LAP'tan biyopsi alınmış ve histopatolojik incelemesinde kazeöz, nekrozlu granümatöz inflamasyon saptanmıştır.

Servikal bölgedeki LAP'tan alınan biyopsi materyali ile balgam örneğinde ARB de aranmıştır. Her iki örnekte de EZN boyası ile ARB saptanmıştır. Ancak herhangi bir tedavi başlanmadan genel durumu daha da kötüleşen hasta, kliniğimize yatışının ikinci gününde kaybedilmiştir. Löwenstein-Jensen besiyerinde 24. günde balgamdan, 29. günde LAP biyopsi materyalinden ARB üretilmiştir. Tip tayini için niasin, nitrat, damla katalaz, 68°C'de ısıttıktan sonra katalaz testleri yapılmıştır. Niasin ve nitrat testi pozitif, damla katalaz testi negatif, ancak 68°C'de ısıttıktan sonra katalaz testi pozitif olan bu iki suş *M. tuberculosis* olarak tanımlanmıştır.

## TARTIŞMA

Virüsün tanımlandığı tarihten itibaren bu güne kadar 28 milyon kişi AIDS sebebiyle kaybedilmiştir. Ekim 2003 yılı itibariyle ülkemizde bilinen anti-HIV pozitif olgu sayısı 1601'dir<sup>(1)</sup>. Hastalığa ait özellikler göz önünde bulundurulduğunda gerçek rakamların bunun üzerinde olduğu tahmin edilmektedir.

HIV'in ortaya konması ile lenfomalar AIDS tanımlayıcı hastalık grubunda yer almıştır. Non-Hodgkin lenfomaların (NHL) HIV ile enfekte olguların % 8'inde gelişeceği bilinmektedir. AIDS'li hastaların hastalıkla ilgili ölümlerinin % 12-16'sından da NHL'ler sorumludur. AIDS ile ilişkili lenfomalarda ateş, terleme, zayıflama gibi B grubu semptomlar olabilir. Ancak bu semptomları lenfomaya bağlamadan önce fırsatçı bir enfeksiyonun varlığı mutlaka araştırılmalıdır<sup>(2)</sup>. Büke ve ark.<sup>(3)</sup> tüberküloz ve HIV enfeksiyonlu olgu sunularından oluşan çalışmalarında benzer biçimde; kilo kaybı, ateş, boyunda şişlik şikayeti bulunan ve malignite düşündükleri bayan hastada, aynı anda anti-HIV pozitifliği ve LAP biyopsisiyle tüberküloz lenfadenit tanısı koymuşlardır. Çalışmalarındaki her üç olguda da tüberküloz ve HIV enfeksiyonu tanısı aynı anda konulmuştur. Hastamızda da son beş aydır halsizlik, ateş, zayıflama öyküsü varlığı ve saptanan multipl LAP'lar lenfomayı düşündürmüştür. Ancak tüberküloz gibi fırsatçı bir enfeksiyon da düşünülerek biyopsi örneğinde ve balgamda tüberküloz aranmıştır. Karaciğer tru-cut biyopsisi ve LAP biyopsisinin patolojik değerlendirilmesi lenfoma tanısını desteklememiştir. Aynı anda yapılan EZN boyaması ile her iki örnekte de ARB görülmesi bizi tüberküloz tanısına yönlendirmiştir. Zira uygun örneklerin boyamasında aside dirençli boyanan bakteri varlığı ve kültür yöntemleri, tüberküloz tanısında hala altın standarttır. Hastamızın AIDS ve pulmoner reaktivasyon tüberkülozu ile jeneralize tüberküloz lenfadeniti olduğu düşünülmüştür. ELISA ile anti-HIV pozitifliği saptanmasıyla, hızlı progresyon ve ölüm arası süre hastamızda çok kısa olduğundan CD4 T lenfosit sayısı saptanamasa da total lenfosit sayısının, lökosit sayısının % 10'u olarak 740/mm<sup>3</sup>

olduğu hesap edilirse; “AIDS ile ilişkili wasting” tablosu ve fırsatçı infeksiyonları gözönüne alındığında CD4 T lenfosit sayısının  $mm^3$ 'de 500'ün altında olduğu düşünülebilir. AIDS olgularının 1/3'ünün *M.tuberculosis* ile infekte olduğu bilinmektedir. HIV infeksiyonu, tüberküloza yakalanma riskini 5–10 kat artırır. HIV infeksiyonlu hastalarda aktif tüberküloz kliniği, dirençli tüberküloz gelişme olasılığı ve mortalite artar. Buna karşılık tüberküloz infeksiyonu da virüsün replikasyonu ve hastalığın ilerleyişini hızlandırır<sup>(2)</sup>. HIV infeksiyonunun doğal seyirinde tüberküloz, diğer fırsatçı infeksiyonlara göre daha erken gelişir. Yapılan çalışmalarda tüberkülozlu HIV seropozitif hastaların CD4 T lenfosit sayıları *P.carinii* gibi diğer fırsatçı infeksiyonların geliştiği HIV seropozitif hastalara göre de daha yüksek olabilir<sup>(6)</sup>.

Tüberkülozlu hastalarda HIV seropozitiflik oranı % 0-46 arasında değişmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 1995'de tüm dünyada hem *M. tuberculosis* ile hem de HIV ile infekte, % 80'i Afrika'da olmak üzere beş milyon insan yaşamakta idi<sup>(6)</sup>.

Anti-HIV pozitif ve tüberkülin pozitif olan kişilerin aktif hastalık geliştirme riskinin yılda % 7-10, HIV negatif tüberkülozlu hastalarda ise hayat boyu % 5-10 olduğu saptanmıştır<sup>(5)</sup>.

Bulaşma yolu açısından irdelediğimizde hastamızın anamnezinde 16 yıl önce apendektomi ve sekiz yıl önce de sezaryen sonrası iki ünite kan transfüzyonu hikayesinin bulunması ve ilk eşinin nedeni bilinmeyen ölümü risk faktörleri olarak dikkatimizi çekmiştir. Göktaş ve ark.<sup>(8)</sup> 2000 yılında mevcut kayıtlı 864 HIV pozitif olguda heteroseksüel bulaş en sık (% 45.8) bulaş yolu olarak bildirmişlerdir; kan transfüzyonu ile bulaş % 4.2 ile dördüncü sıradadır. Klasik bilgiler ve klinik deneyimlerimiz ışığında, hastaya göre değişmekle beraber asemptomatik HIV infeksiyonu 2-15 yıl (ortalama 7-10 yıl) içinde AIDS tablosuna dönüştüğünden<sup>(12)</sup>; hastamızın bu üç olaydan biri nedeniyle infekte olabileceği düşünülmüştür. Ancak ülkemizde 1987 yılından bu yana tüm kanların HIV yönünden tarandığı da bilinmektedir. Hastanın ikinci eşi ve çocuklarının yapılan tetkiklerinde anti-HIV pozitifliği saptanmamıştır.

HIV pozitif hastalarda endojen reaktivasyon, tüberküloz gelişiminde en etkili patojenik mekanizma olarak görülmektedir. Bu nedenle geçmişte *M.tuberculosis* ile infekte olmuş bireylerin HIV ile karşılaştıktan sonra tüberküloz geliştirme şansı yüksektir. Hastamızda ve ailesinde bilinen tüberküloz hikayesi bulunmadığı öğrenilmiştir. Ancak toraks BT'de plevra kalınlaşması saptanmıştır. Ülkemiz gibi tüberküloz prevalansının yüksek olduğu bölgelerde plevra kalınlaşması yapan etiyolojileri araştırırken tüberkülozun ilk sırada yer alması, akılcı bir yaklaşımdır. Bu nedenle plevra kalınlaşmasının varlığı tüberküloz tanısı için düşündürücü olabilir.

HIV/AIDS hastalarında immünsüpresyonun şiddetine

göre değişik klinik şekillerde tüberküloz tablosu ortaya çıkar. Akciğer tutulumu genellikle hilar ve/veya mediastinal lenfadenopati ve orta ve alt zon akciğer tutulumu şeklindedir. Ekstrapulmoner tutulumda da en sık lenf nodu ve kemik iliği tutulumu vardır. Daha önce tüberküloz geçirmiş kişilerde HIV infeksiyonunun erken döneminde reaktivasyon tüberkülozu görülür. HIV infeksiyonunun geç döneminde ise tüberküloz, diğer fırsatçı infeksiyonlarla birlikte veya onları takiben ortaya çıkar. Konstitüsyonel semptomlar daha belirgindir; ancak akciğer grafisinde bulgular tipik değildir, kavite görülmez, yaygın infiltrasyon vardır. HIV infeksiyonunun geç döneminde ortaya çıkan tüberküloz tablosunda, tedaviye iyi cevap alınabilmesine rağmen prognoz kötüdür<sup>(7,9)</sup>. Çelikbaş ve ark.<sup>(4)</sup>'nın çalışmasında 10 yılda izlenen 72 HIV infeksiyonlu olgudan sekizinde tüberküloz da saptanmış (% 11), antitüberküloz tedaviye rağmen hastaların altısı kısa sürede ölmüştür. Olgumuz da “AIDS ile ilişkili wasting” tablosunda olduğundan, tanı konulduktan kısa bir süre sonra kaybedilmiştir.

AIDS'li hastalardaki tüberküloz tedavisi normal popülasyonla aynıdır. Ancak antiretroviral tedavi ile birlikte uygulandığı zaman ilaç etkileşimleri yönünden dikkat edilmelidir. Öte yandan AIDS'lilerde çok ilaca dirençli suşların ortaya çıkması standart kemoterapi rejimlerini etkisiz bırakmıştır. Önceden çok ilaca dirençli tüberküloz yavaş ilerleyici ve genellikle akciğerde sınırlı iken HIV ile infekte kişilerde sıklıkla çok zor tedavi edilebilen ve erken mortalite gösteren bir şekildedir<sup>(11,14)</sup>. Telzak ve ark.<sup>(10)</sup>, 171 HIV negatif, çok ilaca dirençli tüberküloz olgusunu incelemişler ve bu popülasyonda tedaviye yanıtın % 56, mortalitenin % 22 olduğunu; hastaların gerek klinik, gerekse mikrobiyolojik olarak HIV pozitiflere göre daha iyi yanıt verdiklerini bildirmişlerdir.

HIV/AIDS ve tüberküloz birlikteliği ‘zalim ikili’ olarak adlandırılmaktadır. Dünya nüfusunun 1.7 milyar kadarının tüberküloz ile infekte olduğu bilinmektedir. HIV yayılımı da göz önüne alındığında tehlikenin boyutları ortadadır. Tüberküloz ilaçla tedavi edilebilen bir hastalıktır, ancak asıl amacımız daima tedaviden önce korumaya yönelik olmalıdır ve bu bağlamda eğitim öncelikli işimizdir.

## KAYNAKLAR

1. Atamer Ş: Madde bağımlılığı ve AIDS, 6. Türkiye AIDS Kongresi, Kongre kitabı s.26, AIDS Savaşım Derneği, İstanbul (2003).
2. Bartlett JG: Medical Management of HIV Infection, 1. baskı, Port City Press, Baltimore (1998).
3. Büke AÇ, Saydam C, Çavuşoğlu C et al: Tüberküloz ve HIV: Olgu sunumu, HIV/AIDS 1999;2(3):106.
4. Çelikbaş AK, Eren Ş, Esener H, Baykam N, Ergönül Ö, Dokuzoğuz B: HIV infeksiyonu ve tüberküloz, 6. Türkiye AIDS Kongresi, Kongre

- kitabı s.146, AIDS Savaşım Derneği, İstanbul (2003).
5. Ellner JJ, Hinman AR, Dooley SW et al: Tuberculosis symposium: Emerging problems and promise, *J Infect Dis* 1996;168:537.
  6. Gerowitt SH: On the development of mycobacterial infections, *Zbl Bakt* 1995;283:5.
  7. Ghaison RE, Volberding PA: Clinical manifestations of HIV infection, "Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 3. baskı" kitabında s. 1059, Churchill Livingstone, New York (1990).
  8. Gökteş P, Şimşek S, Erten SA: HIV enfeksiyonunun Türkiye'deki geleceği, *HIV/AIDS* 2000;3(3):111.
  9. Harries AD, Maher D: TB/HIV Manual, WHO / TB / 96 – 2000,1. baskı, Roma (1996).
  10. Telzak EE, Sepkowitz K, Alpet P et al : Multidrug resistant tuberculosis in patients without HIV infection, *New Engl J Med* 1996;333(14): 907.
  11. Turett GS, Telzak EE, Torion LV et al: Improved outcomes for patients with multidrug resistant tuberculosis, *Clin Infect Dis* 1996;21:1238.
  12. Ünal S: Güncel Bilgiler Işığında HIV/AIDS, 1. baskı, s. 70, 86, 132, Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara (1998).
  13. Ünal S, Sain G: Edinsel immun yetmezlik sendromu, "Topçu AW, Söyletir G, Dođanay M (eds): İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyolojisi, 1. baskı" kitabında s.441, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul (2002).
  14. Young LS, Wormser GP: The resurgence of tuberculosis, *Scand J Infect Dis* 1997;93(3):9.