

TÜBERKÜLOZİS KUTİS VERRÜKOZA OLGUSUNDA NADİR BİR ETKEN: MYCOBACTERIUM CAPRAE

Meltem IŞIKGÖZ TAŞBAKAN¹, Alper UYSAL², Hüsnü PULLUKÇU¹, Cengiz ÇAVUŞOĞLU³,
Mehmet Sezai TAŞBAKAN⁴, Tansu YAMAZHAN¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

⁴Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Tüberküloz tüm dünyada önemli bir sağlık sorunudur. Tüberküloz, en sık akciğerleri etkilese de tüm doku ve organlarda enfeksiyona neden olabilir. Bazı olgularda akciğer ve akciğer dışı tüberküloz bir arada bulunabilir. Akciğer dışı tüberkülozu, primer enfeksiyon sırasında tüberküloz basili- nin lenfohematogen yolla yayılması veya latent kalan ve diğer organlara yayılan, etkenin kişinin direncinin düşmesi veya duyarlılığının artması sonucu reaktif olması ile gelişebilir. Diabetes mellitus, malignite, alkalizm, bağı dokusu hastalığı, böbrek yetmezliği ve HIV enfeksiyonu gibi altta yatan hastalıkları olan olgularda tüberküloza yatkınlık artmaktadır. Tüberkülozun nadir görülen bir formu olan deri tüberkülozu, primer ve sekonder olarak iki grupta sınıflandırılabilir. Primer enfeksiyon, daha sık çocuk ve gençlerde görülürken sekonder enfeksiyon reaktivasyon veya reinfeksiyon sonucu ortaya çıkabilir. Deri tüberkülozunda en sık görülen form lupus vulgaris olmakla birlikte skrofuloderma ve tüberkülozis kutis verrükoza (TKV) da görülebilir. Bu yazıda bir buçuk yıl sonra tanı alan ve etkenin *M.caprae* olduğu bir TKV olgusu sunulmuştur.

Kırkdört yaşında obezite ve hipertansiyon dışında herhangi bir ek hastalığı olmayan erkek hastanın bir buçuk yıl önce sağ üst ekstremitte birinci metakarpal kemik derisinde öncelikle papül benzeri lezyon yakınması başlamıştır. Anamnezinde çeşitli tedaviler almasına rağmen lezyonun genişleyerek yaklaşık 3 cm çapında verrüköz plak şeklini aldığı ve sol el ikinci parmak distal falanks düzeyinde benzer lezyon oluştuğu öğrenilmiştir. Şikayetleri devam eden hasta hastanemiz dermatoloji polikliniğine başvurmuş, lezyondan biyopsi alınmıştır. Biyopsi örneğinden patolojik ve mikobakteriyolojik inceleme yapılmıştır. Patoloji örneğinde granülom yapıları, Langhans tipi dev hücreleri ve belirgin lenfosit infiltrasyonu görülmüştür. Hastanın doku biyopsisinin auramine-rhodamine yöntemiyle yapılan mikroskopik incelemesinde aside dirençli basil (ARB) görülmemiş ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile etkene ait genetik yapı saptanamamıştır. MGIT 960 kültür sisteminde (Becton Dickinson Microbiology System, Sparks, NV, ABD) üreyen *M.tuberculosis* kompleks, GenoType MTBC (Hain Lifescience GmbH) kiti ile *Mycobacterium caprae* olarak tanımlanmıştır. Hastaya dörtlü antitüberküloz tedavisi başlanmıştır. Tedavinin birinci ayında lezyonlarda belirgin gerileme görülmüştür.

Mycobacterium caprae oldukça nadir görülen bir *M.tuberculosis* kompleks üyesidir. *M.caprae* insan ve hayvanlarda enfeksiyon etkenidir. *M.bovis*'e benzer. Deri tüberkülozu, akciğer dışı tüberkülozun nadir görülen formlarından olmakla birlikte uzun süre antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen deri lezyonu bulunan olgularda akla gelmesi açısından önemlidir. Bu olgu ulaşılabildiği kadarıyla ülkemizde deri tüberkülozuna neden olan ilk *M.caprae* olgusu olması açısından sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: *Mycobacterium caprae*, deri tüberkülozu, tüberküloz, Türkiye

SUMMARY

A Rare Agent in a Case of Tuberculosis Cutis Verrucosa: *Mycobacterium caprae*

Tuberculosis is a major health problem allover the world. Tuberculosis may cause infection in all tissues and organs, although it most commonly affects the lungs. In some cases, lung and non-pulmonary tuberculosis can coexist. Extrapulmonary tuberculosis can be caused by the spread of tuberculous bacilli through the lymphohematogenous pathway during primary infection or by latent reactivation of the agent, which spreads to other organs, resulting in decreased resistance or increased sensitivity of the individual. Tuberculosis susceptibility is increased in patients with underlying diseases such as diabetes mellitus, malignancy, alcoholism, connective tissue disease, renal failure and HIV infection. Skin tuberculosis, a rare form of tuberculosis, can be classified into two groups as primary and secondary. Primer infection can occur more frequently in children and adolescents, but may result in secondary reactivation of the infection or end of re-infection. The most common form of skin tuberculosis is lupus vulgaris, as well as scrofuloderma and tuberculosis cutis verrucosa (TCV). In this article, a case of TCV diagnosed after one and a half years caused by *M.caprae* is presented.

Forty-four years old male patient without any comorbidities except obesity and hypertension had a complaint of papule-like lesion on the first metacarpal bone of the right upper limb one and a half years ago. Despite receiving various treatments in his anamnesis, the lesion enlarged to form a verrucous plaque about 3 cm in diameter and that a similar lesion arose on the distal phalanges of the left hand. The ongoing patient complaints were referred to our dermatology polyclinic. A biopsy from a lesion was obtained. Pathologic and mycobacteriological examination was performed on the biopsy specimen. Pathological examination revealed granulomatous structures, Langhans type giant cells and significant lymphocyte infiltration. The *M.tuberculosis* complex, which is grown in the MGIT 960 culture system (Becton Dickinson Microbiology System, Sparks, NV, USA) was identified as *Mycobacterium caprae* with GenoType MTBC (Hain Lifescience GmbH) kit. Quadruple antituberculosis therapy was started. After first month of treatment, there was a marked decline in lesions.

Mycobacterium caprae is a very rare member of the *M.tuberculosis* complex. *M.caprae* might be a cause of infection in humans and animals. It is similar to *M.bovis*. Although it is a rare form of extrapulmonary tuberculosis, skin tuberculosis should be remembered in cases unresponsive to long term antibiotic treatment. This case is presented as the first case of *M.caprae* causing skin tuberculosis in our country as far as we can reach.

Keywords: *Mycobacterium caprae*, skin tuberculosis, tuberculosis, Turkey

İletişim adresi: Meltem Işıkgöz Taşbakan. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR
Tel: (0232) 390 45 10

e-posta: tasbakan@yahoo.com

Alındığı tarih: 13.07.2017, Yayına kabul: 26.10.2017

GİRİŞ

Son yıllarda yapılan yeni nesil dizileme çalışmalarından elde edilen bilgiler *Mycobacterium tuberculosis* kompleks'in *Mycobacterium tuberculosis*, *M.bovis*, *M.microti*, *M.africanum*, *M.pinnipedii*, *M.caprae*, *M.mungi*, *M.suricattae*, *M.orygis*, dassie basili ve şempanze basili alt türlerinden oluştuğunu göstermektedir⁽⁴⁾. Konak tropizmlerinde, fenotipik ve patojenik özelliklerinde büyük farklılıklar olmasına karşın alt türler arasında çok yüksek oranda genetik homojenlik bulunmaktadır. Genellikle insanlarda hastalık yapan *M.tuberculosis*'in tersine daha geniş konak spektrumuna sahip olan *M.bovis* ve *M.caprae* insanlarda ve hayvanlarda tüberküloza yol açmaktadır. Evrimsel olarak daha eski oluşu, zoonotik tüberküloz etkeni olarak daha seyrek görülmesi ve genellikle Avrupa ülkeleri ile sınırlı olması *M.caprae*'i epidemiyolojik ikizi *M.bovis*'ten ayırır. *M.caprae* insan tüberkülozu olgularının çok az bir bölümünden sorumludur^(5,8).

İnsan tüberkülozu, sıklıkla *M.tuberculosis*'in etken olduğu, akciğerleri ve akciğer dışı pek çok organ ve sistemi tutan bir enfeksiyondur. En sık görülen akciğer dışı tüberküloz (ADTB) formları, plevra tüberkülozu ve lenf bezi tüberkülozudur. Deri tüberkülozu, oldukça nadir görülen bir ADTB formudur⁽⁹⁾. Deri tüberkülozu, enflamatuvar papül, verrüköz plaklar, süpüratif nodüller ve kronik ülserler gibi farklı klinik şekillerde ortaya çıkabilir. Etkenin deriye girme şekli, konağın bağışıklık durumu ve *M.tuberculosis*'e karşı duyarlılığın bulunup bulunmadığı gibi etmenler, tüberkülozun derideki morfolojik sunumunu etkiler. Olgumuzda öykü, lezyon yeri, görünümü ve hastanın mesleğinden dolayı tüberkülozis kutis verrükoza (TKV) ön planda düşü-

nülmüştür. Hastanın kültüründe *M.tuberculosis* kompleks izolatu üremiştir. Tür düzeyinde yapılan identifikasyon işlemi sonucunda izolatu, *M.caprae* olduğu anlaşılmıştır. Bu olgu ulaşılabildiği kadarıyla ülkemizden *M.caprae*'nın deri tüberkülozu nedeni olarak soyutlandığı ilk olgu olması nedeniyle sunulmuştur.

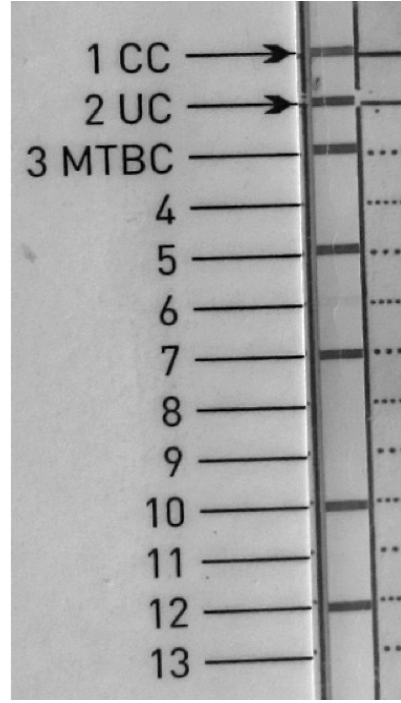
OLGU

Kırkdört yaşında obezite ve hipertansiyon dışında herhangi bir ek hastalığı olmayan erkek hasta, sağ el birinci parmak metakarpal kemik derisinde öncelikle papül benzeri lezyon yakınması ile başvurmuştur. Öyküsünde hastanın büyükbaş hayvan besiciliği ve kasaplık yaptığı, bu lezyonun birbuçuk sene önce başladığı öğrenilmiştir. Lezyonun daha sonra genişleyerek yaklaşık 3 cm çapında verrüköz plak şeklini aldığı ve sol el ikinci parmak distal falanks kemik derisinde de benzer lezyon oluştuğu saptanmıştır. Hasta bu şikayeti ile pek çok merkeze başvurduğunu, kendisine oral antibiyotik tedavileri verildiğini, ama tedavilerin başarılı olamadığını ifade etmiştir. Hasta, şikayetinin geçmemesi üzerine hastanemiz dermatoloji polikliniğine başvurmuştur. Hastanın yapılan fizik muayenesinde obezite, sağ el 1. parmak proksimal kısmın derisini kaplayan yaklaşık 3-4 cm çapında, pembe renkli plak şeklinde lezyon ve sol el ikinci parmak distal falanks dorsal ve palmar yüzü kaplayan pembe açık renkli lezyonlar dışında patoloji saptanmamıştır (Resim 1). Lezyon, verrüköz plak olarak tanımlanmış ve doku biyopsisi yapılmıştır. Doku biyopsisinin histopatolojik inceleme sonucu; yüzeysel ve derin dermada epitelioid histiositlerin oluşturduğu granülom yapıla-



Resim 1. Sağ el 1. parmakta lezyon.

rı, Langhans tipi dev hücreleri yanı sıra belirgin lenfosit infiltrasyonu olarak sonuçlanmıştır. Hastanın doku biyopsisinin mikroskopik incelemesinde aside dirençli basil (ARB) görülmemiş ve gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) (GeneXpert MTB/RIF; Cepheid, ABD) testinde *M.tuberculosis* komplekse ait genetik materyal saptanmamıştır. Ancak hastanın doku biyopsi kültüründe, Löwenstein-Jensen katı besiyerinde üreme görülmezken, MGIT 960 (Becton Dickinson Microbiology System, Sparks, NV, ABD) otomatize sıvı kültür sisteminde 14. günde *M.tuberculosis* kompleks üremiştir. Sıvı kültürde üreyen *M.tuberculosis* kompleks izolatu, GenoType MTBC Kiti (Hain Lifescience GmbH, Nehren, Almanya) ile *M.caprae* olarak tanımlanmıştır (Şekil). Yapılan antitüberküloz duyarlılık testinde izolat, rifampisin, izoniazid, etambutol ve streptomisine duyarlı bulunmuştur. Hastanın hemogram ve rutin biyokimyasal



Şekil. Genotype MTBC testinde *M.caprae* için tanı koydurucu, 5, 7, 10 ve 12 numaralı problemlerde hibridizasyon bantları.

testleri normal değerlerde ve anti-HIV testi negatif olup Quantiferon testi pozitif olarak saptanmıştır. Hastanın sol omuzunda bir adet BCG skarı mevcuttur. Hastanın öyküsünde veya ailesinde tüberküloz hastalığı ayrıntılı sorgulandığında tüberküloz geçirmediği ve temas olmadığı öğrenilmiştir. Hastaya deri tüberkülozu tanısı ile ilk iki ay için dörtlü (izoniazid 1x300 mg, rifampisin 1x600 mg, pirazinamid 1x2000 mg ve etambutol 1x1500 mg) antitüberküloz tedavisi başlanmıştır. Cerrahi tedavi veya elektrokoiter tedavisi uygulanmamıştır. Karın ultrasonografisinde Grade 2 hepatosteatoz saptanan hastanın posteroanterior akciğer radyografisinde kardiyotorasik oranın artması dışında herhangi patoloji görülmemiştir. Hastanın tedavisinin 4. gününde ürik asit seviyesi, 12.5 mg/dL (3.5-7.2 mg/dL) olarak sonuçlanmıştır. Ürik asit yüksekliğinin pirazinamid ile ilişkili olduğu düşünülmüş ve pirazinamid tedavisi kesilmiş ve allopürinol

tablet (300 mg/gün) başlanmıştır. Takibinde ürik asit seviyesi normal sınırlara gerilemiştir. İzoniazid, rifampisin ve etambutol ile tedavisine devam edilen hastada başka yan etki gözlenmemiştir. Tedavinin birinci ayında lezyonları gerileyen hastanın, üçüncü ayında ikili tedaviye geçilmiştir. Hasta altıncı ayında lezyonları tamamen gerilemiş şekilde tedaviye devam etmektedir.

TARTIŞMA

Deri tüberkülozu, tüm tüberküloz olguların % 1-2'sini oluşturur⁽³⁾. Deri tutulumu en sık lupus vulgaris ve skrofuloderma kliniğiyle ortaya çıkmaktadır. TKV, önceden tüberküloz basiliyle teması olup ona karşı yüksek derecede bağışıklığı olan kişilerde ekzojen reinfeksiyona bağlı olarak ortaya çıkan verrüköz görünümlü bir deri tüberkülozudur. Basil genellikle deriye küçük yaralar veya sıyrıklardan ekzojen yolla giderek infeksiyonu başlatır⁽⁶⁾. Özellikle sağlıklı ilgili veteriner, çiftçi, kasap gibi tüberkülozlu hayvanlardan bulaş olasılığının yüksek olduğu mesleklerde görülmektedir. Olgumuzun mesleği büyükbaş hayvancılık ve kasaplıktır. Genellikle, TKV tek lezyonla seyreder. En sık eller ve alt ekstremitelerde travmaya açık yerlerde görülür. Seyri değişken olan bu hastalıkta lezyon yıllarca devam edebilir veya atrofik skarlar bırakarak iyileşebilir.

Çiftçiler ve sığır işçilerinde görülen deri tutulumunda genellikle *M.bovis* etken olmakla birlikte diğer etkenlerde nadiren görülebilir⁽²⁾. *M.tuberculosis* komplekste bulunan *M.caprae* nadiren karşımıza çıkmaktadır. *M.bovis* ile benzerlik gösteren bu etken, özellikle Avrupa'da görülmektedir⁽⁸⁾. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 188 miko-

bakteri örneğinin üçünde *M.caprae* saptanmıştır. Bu hastaların biri periton, biri üriner sistem biride tüberküloz lenfadenit tanısı almıştır⁽¹⁾. TKV'de bölgesel lenf bezleri, bazı olgularda büyüyebildiği gibi olgumuzda olduğu gibi genellikle büyümmez⁽⁷⁾.

Bir buçuk yıldır tanı alamayan bu olguda kesin tanı patolojik ve mikobakteriyolojik testler ile konulmuştur. Tanıda, öykü ve lezyon lokalizasyonu dikkat çekmektedir. Ayrıca histopatolojisinde granülom görülmesi, önemli olmakla birlikte kesin tanı için mikobakteriyolojik incelemeler mutlaka yapılmalıdır. Örneklerin direkt mikroskopik incelemesi ve moleküler test sonuçları negatif olsada kültürde etkenin üremesi altın standarttır. Dokuz sene sonra TKV tanısı alan bir olguda, tekrarlayan biyopsilerin ve tedaviden tanıya gidilmesinin kültürde zor üreyen bu infeksiyonda tanı için alternatifler olacağı bildirilmiştir. Özellikle PZR testinin deri tüberkülozunun pausibasiller formlarında negatif olabileceği, ancak bu durumun tanıdan uzaklaştırılması gerektiği önerilmektedir⁽⁶⁾. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikobakteriyoloji Laboratuvarı'na gelen örneklerde i) 2 yaş altındaki tüberküloz adenit veya yaygın tüberküloz tablosu olan olgulardaki *Mycobacterium* üremelerinden (BCG bovis için) ve ii) yetişkin gastrointestinal sistem tüberkülozu olan olgulardan (*M.bovis* veya *M.caprae* için) üretilen *M.tuberculosis* kompleks suşları klinisyene danışılmadan, iii) klinisyen tarafından zoonotik tüberküloz olabileceği düşünülen tüm olgulardan üretilen *M.tuberculosis* suşlarında ise klinisyen tarafından istenirse *M.tuberculosis* kompleks alt türlerini tanımlamak için MTBC Hain kiti kullanılmaktadır. Bu olguda klinisyen zoonotik tüberküloz düşündüğü için üremenin ardından zaman kaybı olmadan

etken *M.caprae* olarak tanımlanmıştır.

Akciğer dışı tüberkülozun nadir görülen formlarından biri olmakla birlikte deri tüberkülozu, uzun süre antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen olgularda akla gelmesi açısından önemlidir. Bu olgu ulaşılabildiği kadarıyla ülkemizde deri tüberkülozuna neden olan ilk *M.caprae* olgusu olması açısından sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Bayraktar B, Bulut E, Barış AB et al. Species distribution of the Mycobacterium tuberculosis complex in clinical isolates from 2007 to 2010 in Turkey: a prospective study, *J Clin Microbiol* 2011;49(11): 3837-41.
<https://doi.org/10.1128/JCM.01172-11>
2. Bravo FG, Gotuzzo E. Cutaneous tuberculosis, *Clin Dermatol* 2007;25(2):173-80.
<https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2006.05.005>
3. Caminero J. Guia de la tuberculosis para medicose especialistas. Paris 7 International Union against Tuberculosis and Respiratory Diseases, 35-7, (2003).
4. Coscolla M, Lewin A, Metzger S et al. Novel Mycobacterium tuberculosis complex isolate from a wildchimpanzee, *Emerg Infect Dis* 2013;19(6): 969-76.
<https://doi.org/10.3201/eid1906.121012>
5. de la Rúa-Domenech R. Human Mycobacterium bovis infection in the United Kingdom: incidence, risks, control measures and review of the zoonotic aspects of bovine tuberculosis, *Tuberculosis* 2006;86(2):77-109.
<https://doi.org/10.1016/j.tube.2005.05.002>
6. Saleky S, Saraçoğlu ZN, Bulur I, Çiftçi E. Tek ayakta çoklu tüberkülozis verrukoza kutis lezyonu: olgu sunumu, *Turk J Dermatol* 2015;9(3):141-4.
<https://doi.org/10.4274/tdd.1955>
7. Sehgal VN, Srivastava G, Khurana VK, Sharma VK, Bhalla P, Beohar PC. An appraisal of epidemiologic, clinical, bacteriologic, histopathologic, ancbgvcxzd immunologic parameters in cutaneous tuberculosis, *Int J Dermatol* 1987;26(8):521-6.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-4362.1987.tb02294.x>
8. Prodinger WM, Indra A, Koksalan OK, Kilicaslan Z, Richter E. Mycobacterium caprae infection in humans, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2014;12(12): 1501-13.
<https://doi.org/10.1586/14787210.2014.974560>
9. Taşbakan MS, Pullukçu H, Sipahi OR ve ark . Türkiye’de 1997-2009 yılları arasında yayınlanan 694 tüberküloz lenfadenit olgusunun havuz analiz yöntemi ile değerlendirilmesi. *Mikrobiyol Bul* 2010;44(3):385-93.