

---

# Tümör nekroz faktörü- $\alpha$ antagonisti kullanımı sonrası gelişen tüberküloz plörezi: Olgu sunumu

Sebahat AKOĞLU<sup>1</sup>, Cenk BABAYİĞİT<sup>1</sup>, Sinem KARAZİNCİR<sup>2</sup>, Ali BALCI<sup>2</sup>, İsmail HANTA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı,

<sup>2</sup> Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Hatay,

<sup>3</sup> Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana.

## ÖZET

*Tümör nekroz faktörü- $\alpha$  antagonisti kullanımı sonrası gelişen tüberküloz plörezi: Olgu sunumu*

Otuz altı yaşında erkek hasta, nefes darlığı, sağ yan ağrısı, gece terlemesi, ara sıra olan yüksek ateş yakınmalarıyla başvurdu. Özgeçmişinde, ankilozan spondilit nedeniyle tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) antagonisti (infliksımab) kullanım öyküsü vardı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde mediastinal lenfadenopati, sağda plevral efüzyon ve atelektazi saptandı. Plevra sıvısı eksüda karakterindeydi. Sitolojik incelemede lenfosit hakimiyeti saptandı. Plevra biyopsisi ile tanı konamadı. Plevral sıvıda adenozin deaminaz (ADA) düzeyi 110 U/L bulundu. Olgu tüberküloz plörezi olarak kabul edildi ve antitüberküloz tedavi başlandı. Bir ay sonraki kontrolde, sıvıda belirgin gerileme saptandı.

**Anahtar Kelimeler:** Tümör nekroz faktörü, TNF antagonisti, infliksımab, tüberküloz.

## SUMMARY

*Tuberculous pleurisy after tumour necrosis factor- $\alpha$  antagonist usage: Case report*

Sebahat AKOĞLU<sup>1</sup>, Cenk BABAYİĞİT<sup>1</sup>, Sinem KARAZİNCİR<sup>2</sup>, Ali BALCI<sup>2</sup>, İsmail HANTA<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Mustafa Kemal University, Hatay, Turkey,

<sup>2</sup> Department of Radiology, Faculty of Medicine, Mustafa Kemal University, Hatay, Turkey,

<sup>3</sup> Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Çukurova University, Adana, Turkey.

---

## Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Sebahat AKOĞLU, Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, 31100 Antakya, HATAY - TÜRKİYE

e-mail: sebahatakoglu@hotmail.com

*A thirty-six year old male patient presented with dyspnea, right-sided chest pain, night sweats and intermittent fever. He has a history of ankylosing spondylitis treated with tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) antagonist (infliximab). Computed tomography of the chest showed mediastinal lymphadenopathy, right-sided pleural effusion, and atelectasis. The pleural fluid was exudative with lymphocyte dominance. Closed pleural biopsy was nondiagnostic. The adenosine deaminase level of the pleural fluid was 110 U/L. In light of these findings, the patient was diagnosed as tuberculous pleurisy and antituberculous treatment was given. After one month, pleural fluid was markedly reduced.*

**Key Words:** Tumour necrosis factor, TNF antagonist, infliximab, tuberculosis.

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), hem idiyopatik, hem de enfeksiyona bağlı yangısal olayların düzenlenmesinde önemli rol oynayan bir sitokindir. Enfeksiyonlarda anahtar rollerinden biri, invaziv enfeksiyonun kontrol edilmesinde hücreler arası iletişimin kolaylaştırılmasıdır. Bekleneceği gibi, TNF- $\alpha$  inhibe edildiğinde, ciddi enfeksiyonların gelişmesi kolaylaşır ve bir kez geliştikten sonra ortadan kaldırılması zorlaşır (1). TNF- $\alpha$ , aynı zamanda otoimmün hastalıklarda da rol oynayabilir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, psöriyatik artrit, Crohn hastalığı ve juvenil romatoid artrit gibi hastalıkların tedavisinde, TNF- $\alpha$  antagonistlerinin yüksek oranda etkin olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (1,2). İlk klinik çalışmalarda, bu ajanların neredeyse hiç ciddi yan etki olmaksızın güçlü bir etkisi olduğu bildirilmiştir. Fakat bunların daha yaygın kullanımı, enfeksiyonlar, kanser, vaskülit, lupus benzeri otoimmün hastalık, multipl skleroz benzeri demiyelinizan hastalıklar, karaciğer hastalığı, aplastik anemi, lenfoma, ciddi allerji ve aseptik menenjit gibi birçok yan etkinin ortaya çıkmasına neden olmuştur (1).

Günümüzde kullanılan TNF antagonistlerinden üçüyle de (infliximab, etanercept ve adalimumab) tüberküloz (Tbc) gelişimi bildirilmiştir (1,2).

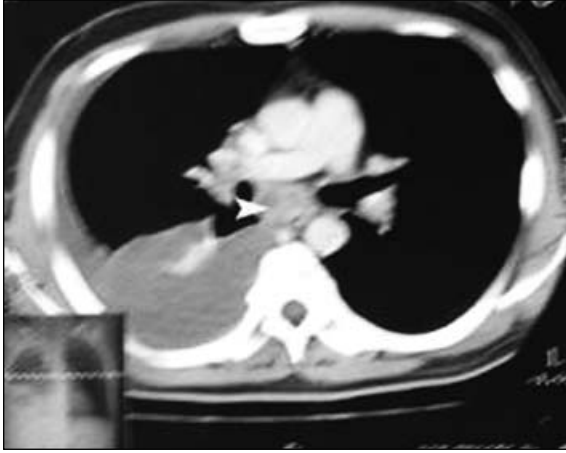
Bu olgu, TNF- $\alpha$  antagonisti kullanımına bağlı olarak aktif Tbc gelişebileceğini, bu nedenle tedaviye başlanmadan önce hastaların Tbc enfeksiyonu açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

Otuz altı yaşında erkek hasta nefes darlığı, sağ yan ağrısı, gece terlemesi, öksürük, ara sıra olan

yüksek ateş yakınmalarıyla polikliniğimize başvurdu. Özgeçmişinde, ankilozan spondilit tanısı ve buna yönelik, başka bir merkezde üç ay önce 15 gün arayla iki doz infliximab (Remicade) kullanım öyküsü vardı. Ayrıntılı anamnez alındığında, infliximab başlanmadan önce bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından görüldüğü, akciğer grafisinin normal olduğu, tüberkülin deri testi (TDT) yapıldığı ve negatif bulunduğu öğrenildi. Booster etkisi araştırılmamıştı. Tedavi sırasında terleme, iştahsızlık, zayıflama yakınmalarının olması üzerine, tedavinin başlandığı merkeze başvurmuş ve çekilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde mediastinal lenfadenopati saptanmış. Yapılan bronkoskopide ve alınan materyallerin incelenmesi sonucunda bir patoloji saptanamamış ve hasta infliximab tedavisi kesilerek takibe alınmış. Hastanemize başvurusundan 15-20 gün önce yakınmalarında artış olmaya başlamış. Başvuru sırasında nonsteroid antiinflamatuar dışında ilaç kullanmıyordu.

Solunum sistemi muayenesinde; sağ hemitoraksta skapula altından itibaren matite alınıyordu, sağ bazalde solunum sesleri azalmıştı ve skapula altında tuber suflı duyuluyordu. Çekilen PA akciğer grafisinde, sağ hemitoraksta volüm kaybı ve plevral efüzyon saptandı. Torasentezle alınan plevra sıvısının biyokimyasal incelemesinde; glukoz: 72 mg/dL, protein: 3.7 g/dL, LDH: 506 IU/L bulundu ve eksüda olarak değerlendirildi. Sitolojik incelemede, lenfosit hakimiyeti gösteren inflamasyon saptandı. Plevra biyopsisinin sonucu kronik plevrit olarak rapor edildi. Plevral sıvı direkt muayenesinde aside dirençli basil (ARB) görülmedi. TDT sonucu 7 mm bulundu. Toraks BT'sinde, mediastinal lenfadenopati, sağda plevral efüzyon ve atelektazi mevcuttu (Resim 1). Hasta bronkoskopi



Resim 1. Toraks bilgisayarlı tomografi incelemesi: Mediastinal lenfadenopati (ok ile işaretli), sağ plevral efüzyon ve atelettazi izlenmektedir.

kabul etmedi. Plevral sıvıda adenozin deaminaz (ADA) düzeyi, bir referans laboratuvarında spektrofotometrik yöntemle ölçüldü ve sonuç 110 IU/L bulundu (üst sınır 40 IU/L).

Klinik bulguların Tbc ile uyumlu olması, infliksimab kullanım öyküsü ve plevral sıvı ADA düzeyinin yüksek bulunması nedeniyle, olgu Tbc plörezi olarak kabul edildi ve dördü anti-Tbc tedavi (HRZE) başlandı. Bir ay sonraki kontrolünde, hastanın yakınmaları azalmıştı ve plevral sıvıda belirgin gerileme saptandı. Tedavinin 4. ayında, sağ kostofrenik sinüs küntlüğüne yol açan minimal plevral kalınlaşma dışında radyolojik bulgu saptanmadı. Herhangi bir komplikasyon gelişmeden tedavi 6 aya tamamlanarak kesildi.

### TARTIŞMA

TNF- $\alpha$ , mikobakteriyel infeksiyon ve hastalığın santral mediatörüdür. Primer olarak, çeşitli uyarılarla aktive olan monosit/makrofajlar tarafından üretilir (3). Ayrıca, aktive T hücreleri, B lenfositleri ve bazı tümör hücreleri tarafından da salınabilir. TNF- $\alpha$ , bakteri çoğalmasını ve yayılmasını önleyen ve doku hasarını sınırlayan granülomun oluşumu için gereklidir. Granülom oluşumu, sağlam bir bağışıklık sisteminin göstergesidir (3). Etkili bir konak cevabı, hem mikobakteriyel infeksiyona karşı korunmada, hem de Tbc patogenezinde rol alan TNF- $\alpha$ 'nın içinde olduğu uygun bir Th1 sitokin profilinin oluşturulabilme-

sine bağlıdır (3). Bu durumda, TNF- $\alpha$  antagonistlerinin kullanımıyla, yeni ortaya çıkan Tbc infeksiyonunda progresyon ya da daha önceden oluşan infeksiyonda reaktivasyon, beklenen bir durum olmalıdır (3).

İnfliksimab, TNF- $\alpha$  için yüksek bağlanma afinitesi ve spesifitesi olan bir insan monoklonal antikorudur. Uygulanma ve farmakokinetik özellikleri etaneceptten farklıdır (3). Ayrıca, infliksimab, TNF- $\alpha$ 'nın farklı formlarını en fazla bağlayan ajandır (3). Bu bilgiler ışığında, infliksimabın konağın Tbc infeksiyonunu baskılaması üzerine en fazla etkiyi oluşturduğu tahmin edilebilir. Bugüne kadar 300 civarında infliksimab kullanımına bağlı Tbc olgusu bildirilmişken, bu sayı etanerceptte birkaç taneyi geçmemektedir (1,2). Türkçe ve İngilizce literatürde ülkemizden TNF- $\alpha$  antagonisti ile Tbc gelişimi bildirilen bir olguya rastlayamadık.

Ankilozan spondilite plöro-pulmoner tutulum görülmektedir ancak, plevral efüzyon ve mediastinal lenfadenopati çok nadirdir (4). Rosenow ve arkadaşları, 2080 ankilozan spondilit hastasından üçünde geçici eksüdatif plevral efüzyon bildirmişlerdir (5). Olgumuzda efüzyonun ilerleyici olması, beraberinde sistemik semptomların bulunması ve mediastinal lenfadenopati eşlik etmesi bizi bu tanıdan uzaklaştırmıştır. Ayrıca, ankilozan spondilit olgularında ADA yüksekliği bugüne kadar bildirilmemiştir.

TNF antagonisti kullanımıyla gelişebilecek ve plevral efüzyona neden olabilecek bir diğer hastalık ise lenfomadır. Lenfomalarda tanı sırasında pulmoner tutulum sık değildir, ancak progresif hastalıkta görülebilir (6). Akciğerin primer lenfoması ise nadirdir. Plevral efüzyonda genellikle sitoloji pozitifdir (7). İki kez gönderilen plevral sıvı sitolojisinde ve plevra biyopsisinde atipik hücre görülmemesi ve başka bölgede lenfadenopati saptanmaması bizi bu tanıdan da uzaklaştırmıştır. Üstelik daha önce negatifken TDT'nin pozitif olması da Tbc tanısını kuvvetlendirmiştir.

Literatürde TNF- $\alpha$  antagonisti kullanımı sonrası ilaca bağlı lupus gelişen olgular da bildirilmiştir (8). Bu klinik durumda da plevral efüzyon saptanabilir. Ancak, ilaca bağlı lupusta genellikle ateş, artralji, miyalji, artrit, serozit ve deri dö-

küntüleri oluşur. %30-40 olguda pulmoner infiltratlar da eşlik eder (9). Olgumuzda plevral efüzyon dışında bu bulguların hiçbiri gözlenmediği için ilaca bağlı lupus tanısı ön planda düşünülmemiştir.

TNF- $\alpha$  antagonisti kullanan çoğu olguda hastalık latent Tbc infeksiyonunun reaktivasyonu şeklinde ortaya çıkmaktadır (10,11). Latent Tbc infeksiyonunun aktivasyonunu önlemeye yönelik, dünya çapında bilimsel organizasyonlar tarafından farklı rehberler oluşturulmuştur. Fakat henüz bunların etkinliği kanıtlanmamıştır (12). Birçok rehberde, test öncesi pozitif TDT olasılığı ve reaktivasyon Tbc riski yüksekse, TDT eşik değerinin  $\geq 5$  mm olarak kabul edilmesi önerilmektedir (11). Genel eğilim, latent Tbc hastalarında infliksimab tedavisi başlanmadan koruyucu tedavi başlanması ve 9 ay süreyle kullanılmasıdır. Bu süre boyunca infliksimab verilmesi önerilmez (11). Carmona ve arkadaşları, İspanya'da TNF- $\alpha$  antagonisti kullananlarda latent TB tedavisi önerilerinin uygulanması sonrası TB gelişme oranında %78 azalma olduğunu bildirmişlerdir (12).

İnfliksimab tedavisi sırasında ve tedavi sonrası 6 ay hekimler Tbc gelişimi açısından çok dikkatli olmalıdır. İnfliksimab kullanımına bağlı gelişen Tbc, sıklıkla ekstrapulmoner, özellikle dissemine Tbc şeklinde ortaya çıkar (11).

Diğer immünsüpresif ilaçların sıklıkla kullanıldığı romatolojik hastalıklarda, Tbc infeksiyonu saptanmasında TDT sensitivitesi sınırlıdır. Bazı otoriteler, TDT negatif fakat Tbc açısından güçlü klinik ve epidemiyolojik risk faktörleri olan (aktif Tbc olgusu ile yakın temas, akciğer grafisinde sekel Tbc bulguları) hastalarda TNF- $\alpha$  antagonisti başlanmadan önce ampirik latent Tbc tedavisi yapılmasını önermektedir (10). Günümüzde, Quantiferon-TB Gold ve T-SPOT.TB gibi TDT'den daha duyarlı testler geliştirilmiştir (13). İmmünsüprese hastalarda bu testlerin kullanılması mantıklı görünmektedir.

Plevral sıvı ADA düzeyinin ölçümü, Tbc plörezi tanısında uygulaması kolay, ucuz ve yaygın olarak kullanılabilecek olan bir testtir. Özellikle Tbc prevalansının yüksek olduğu bölgelerde, yanlış pozitif sonuçlar belirgin olarak az olacaktır.

Bu ülkelerde kullanımı, özellikle klasik yöntemlerle tanı konamayan olgularda, oldukça mantıklı görünmektedir (14,15). Referans aralığı 33-79 IU/L arasında alındığında, sensitivite ve spesifitesi, %89-100 arasındadır (14). Ampiyem, lenfoma, romatoid artrit, psittakoz ve lenfoma gibi bazı neoplazmlarda da yüksek bulunabilir. Ancak, bu hastalıkların çoğu klinik ve radyolojik olarak ayrılabilir ya da nadir görülen hastalıklardır (14). Tbc plörezi tanısında standart testlerin (plevral sıvının mikobakteri kültürü dahil) toplam tanısal duyarlılığı ise %80 civarındadır (15).

Sonuç olarak, klinisyenler TNF- $\alpha$  antagonisti kullanımıyla artan Tbc ve diğer fırsatçı infeksiyon riski konusunda dikkatli olmalıdır. TNF- $\alpha$  antagonistleri, aktif infeksiyonu olan hastalarda başlanmamalı, ciddi infeksiyon geliştiğinde hemen kesilmelidir. TNF- $\alpha$  antagonisti kullanması planlanan olgular Tbc açısından araştırılmalı, latent Tbc infeksiyonu saptananlar tedavi edilmelidir. Ülkeler arasında farklılıklar olabileceği için, bölgesel rehberlerin hazırlanması gereklidir.

## KAYNAKLAR

1. Botsios C. Safety of tumour necrosis factor and interleukin-1 blocking agents in rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews* 2005; 4: 162-70.
2. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *Medicine* 2005; 84: 291-302.
3. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: Mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 148-55.
4. King TE, Cherniak RM, Schwarz MI. The lungs and connective tissue diseases. In: Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Pulmonary Medicine*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1994: 1865-6.
5. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, et al. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 641-9.
6. Foon KA, Fisher RI. Lymphomas. In: Beutler E, Lichtman MA, Cooley BS, Kipps TJ (eds). *Williams Hematology*. New York: McGraw-Hill, 1995: 1081.
7. Armitage JO, Mauch PM, Haris NL, Bierman P. Non-Hodgkin's lymphomas. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001: 2302-3.

8. Benucci M, Gobbi FL, Fossi F, et al. Drug-induced lupus after treatment with Infliximab in rheumatoid arthritis. *JCR* 2005; 11: 47-9.
9. Oksel F. Sistemik lupus eritematosus. Gümüşişdiş G (editör). *Klinik Romatoloji. İstanbul, 1999: 297.*
10. Furin JJ, Johnson JL. Recent advances in the diagnosis and management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 189-94.
11. Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor- $\alpha$  inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003; 168: 1153-6.
12. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis&Rheumatism* 2005; 52: 1766-72.
13. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 736-42.
14. Wong PC. Management of tuberculous pleuritis: Can we do better? *Respirology* 2005; 10: 144-8.
15. Laborin RL. Adenosine deaminase in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest* 2005; 127: 417-8.