

Tüberküloz, ateş ve döküntü: bir olgu sunumu

Tuberculosis, fever and skin rash: a case report

Emre Dincer, Nazan Dalgıç, Leyla Telhan, Yasemin Ceylan, Sarper Şahin, Betül Diler
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Çocuk (Enfeksiyon) Kliniği, İstanbul, Türkiye

Özet

Hipersensitivite sendromu (HSS) döküntü, ateş, lenfadenopati ve iç organ tutulumu ile karakterize ilaçlara bağlı oluşan ciddi bir hipersensitivite reaksiyonudur. Patogenezi bilinmemektedir, fakat immun mekanizma ile oluştuğu düşünülmektedir. Şimdiye kadar sulfonamidler, fenobarbital, sulfasalazin, karbamazepin ve fenitoin gibi çeşitli ilaçların bu sendroma neden olduğu rapor edilmiştir. Biz burada antitüberküloz ilaçlara bağlı hipersensitivite sendromu tanısı alan 12 yaşında bir kız hasta sunduk. Hasta izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutolden oluşan antitüberküloz tedavinin başlanmasından 15 gün sonra ateş ve döküntü geliştirdi. Steroid tedavisi ile ateş ve döküntü belirgin olarak geriledi, steroidin kesilmesinden sonra tekrarlamadı. Bu deneyim bize antitüberküloz ilaçların HSS geliştirme potansiyeli olduğunu ve bu durumun yanlışlıkla enfeksiyon olarak yorumlanabileceğini gösterdi. (*Çocuk Enf Derg* 2009; 3: 79-82)

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, ateş, döküntü

Summary

Hypersensitivity syndrome (HSS) reflects a serious hypersensitivity reaction to drugs, characterized by skin rash, fever, lymphadenopathy, and internal organ involvement. The pathogenesis of HSS is not known, but an immune mechanism is suspected. So far, numerous drugs such as sulfonamides, Phenobarbital, sulfasalazine, carbamazepine, and phenytoin have been reported to cause this syndrome. We report a case in a 12-year-old female patient who diagnosed HSS depend on anti-tuberculosis drugs. She developed fever, rash, and eosinophilia 15 days after antituberculosis treatment with isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol was initiated. The patient had significant resolution of her fevers and rash with steroid therapy and did not relapse after steroid was tapered. This experience illustrates the potential of anti-tuberculosis treatment to cause hypersensitivity syndrome, a situation that could be misdiagnosed as an infectious process. (*J Pediatr Inf* 2009; 3: 79-82)

Key words: Tuberculosis, fever, rash

Giriş

İlaça bağlı hipersensitivite sendromu (HSS) ateş, döküntü ve iç organ tutulumu ile karakterize idyosinkratik bir reaksiyondur. İlk olarak antikonvülsanlara bağlı olarak tanımlanmış fakat daha sonraları sülfanamidler, allopürinol, dapson, diltiazem, minosiklin ve anti-tüberküloz gibi ilaçlarla da oluşabileceği gözlemlenmiştir. Hastaların çoğu ilaç başlanmasını takiben 2 ila 6 hafta sonra ateş ve döküntü ile başvurur. Patogenezi tam olarak bilinmemektedir; immunolojik uyarı ile aktive olan lenfositlerden salınan interlökin 5'e bağlı gelişen bir immunolojik reaksiyon olduğu düşünülmektedir (1). Ayrıca bu sendromun bazı kişilerin karaciğer enzim sistemlerindeki genetik defektlere bağlı olarak veya özellikle herpes virus tip VI'nın neden olduğu viral enfeksiyonlar sonrası oluştuğu yönün-

de görüşler de mevcuttur (2,3). HSS eğer erken tanı konulup uygun tedavi başlanmaz ise multi-organ tutulumu ile %10' lara kadar varan mortalitelere neden olur (4).

Biz burada izoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB) ve pirazinamid (PZA) tedavisi almakta iken tedavi başlangıcından 2 hafta sonra döküntü ve 40°C'ye yükselen ateşleri olan ve izlemde HSS tanısı alan kaviter tüberkülozlu on-iki yaşında bir olguyu sunacağız.

Olgu Sunumu

12 yaşında kız hasta son 2 aydır giderek artan öksürük, kilo kaybı halsizlik şikâyetleri ile çeşitli sağlık merkezlerine başvurmuş, hastaya pnömoni ön tanısı ile parenteral ve oral antibiyotik tedavileri verilmiş. Kullanmış olduğu tedavilere rağmen

Geliş Tarihi: 01.11.2008
Kabul Tarihi: 05.12.2008

Yazışma Adresi:
Correspondence Address:
Dr. Nazan Dalgıç
Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
4. Çocuk (Enfeksiyon)
Kliniği, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 212 373 50 00
Faks: +90 212 234 11 21
E-Posta:
nazandalgic@ttmail.com

şikâyetlerinde gerileme olmayan hasta prodüktif öksürük ve yüksek ateş şikâyetleriyle hastanemize başvurdu.

Fizik muayenesinde aksiller vücut ısısı 38°C, solunum sayısı dakikada 16, kalp tepe atımı dakikada 88 idi. Solunum sistemi muayenesinde özellikle sol orta ve üst zonda bilateral yaygın ince ralleri vardı. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Laboratuvar incelemesinde beyaz küre sayısı 14600/mm³, hemoglobin 9.2 g/dl, hematokrit %27.1, alanin transaminaz (ALT) 12 IU/L (0-40), aspartat transaminaz (AST) 18 IU/L (0-40), alkalen fosfataz (ALP) 200 IU/L (0-280), total bilirubin (TB) 0.13 mg/dl (0-1.3), C-reaktif protein (CRP) 166 mg/L (0-5) ve sedimentasyon 129 mm/saat(h) (0-20) idi. Periferik kan yaymasında %76 nötrofil, %20 lenfosit ve %4 lenfosit görüldü. Akciğer grafisinde bilateral yaygın infiltrasyonları olan hastanın toraks tomografisinde özellikle sol üst ve orta lobda olmak üzere yaygın infiltrasyon, kavitasyon ve atelektazileri vardı. Tek BCG skarı olan hastanın tüberkülin deri testi 9x9 mm idi. Ardı ardına alınan üç mide açlık sıvısının ikincisinde aside dirençli basil saptandı. Mevcut laboratuvar ve klinik bulgularla hastaya kaviter akciğer tüberkülozu tanısı konularak RIF 15 mg/kg, INH 10 mg/kg, PZA 30 mg/kg ve EMB 20 mg/kg'dan başlandı. Hasta ile teması olabilecek tüm yakınları tarama amaçlı Verem Savaş Dispanserine yönlendirildi, ancak hiçbir bireyde aktif tüberkülozla uyumlu bulgu saptanmadı.

Yatışının ilk gününden sonra ateşi olmayan hastanın tedavisinin 15. gününden itibaren 40°C'ye yükselen ateşleri oldu. CRP değeri yükselen (340 mg/L), akciğer dinleme bulgularında kötüleşme dışında ateşini açıklayacak fizik muayene bulgusu olmayan hastaya kan kültürü alınarak ampirik 75 mg/kg'dan seftriakson tedavisi başlandı. Seftriakson tedavisinin 2. gününde özellikle kollarda olmak üzere yaygın anuler, eritamatöz zeminde ödemli plaklar tarzında kaşıntılı lezyonlar gözlemlendi. Mevcut döküntülerin antibiyotik tedavisine bağlı olduğu düşünülerek seftriakson tedavisi kesildi ve hastaya oral antihistaminik başlandı. İzlemede hastanın ateşlerinin devam etmesi ve akciğer dinleme bulgularının gerilemesi üzerine toraks tomografisi çekildi. Önceki tomografi ile karşılaştırıldığında lezyonlarda ilerleme ya da anlamlı iyileşme saptanmadı. Hastanın izleminde ateşli ve ateşsiz dönemde devam eden taşikardisinin (>120/dk) olması üzerine eko-kardiyografi yapıldı ve normal bulundu. Kan kültürlerinde üreme olmayan hastaya batin içi odak açısından batin ultrasonografisi yapıldı, idrarda aside dirençli basil (ARB) gönderildi ve tüm tetkikler normal olarak bulundu. Endobronşiyal tutulum açısından yapılan bronkoskopide özellik yoktu. Laboratuvar incelemesinde beyaz küre sayısı 13640/mm³, hemoglobin 11.8 g/dl, hematokrit %37, AST 58 IU/L, ALT 54 IU/L, ALP 340 IU/L, TB 1.2 mg/dl, C-reaktif protein (CRP) 56.9 mg/L ve sedimentasyon 109 mm/h idi. Periferik kan yaymasında %70 nötrofil, %12 lenfosit, %8 monosit ve %10 eozinofil görüldü. Mikobakteri kültür antibiyogramında anti-tüberküloz ilaçlara direnç saptanmadı. Döküntüleri bacaklar da dahil olmak üzere artarak üç haftadır devam eden hastanın izlemede eozinofilisinin olması ve karaciğer enzimlerinde yükseklik izlenmesi nedeniyle mevcut tablo anti-tüberküloz tedaviye bağlı hipersensitivite sendromu olarak düşünüldü

(Resim 1 ve 2). Hastanın almakta olduğu anti-tüberküloz ilaçları kesilerek metilprednisolon 2 mg/kg/gün dozunda başlandı. Steroidin 2. gününde döküntüleri gerileyen hastanın 3. günde ateşi normale döndü. Hasta steroid almakta iken dördü anti-tüberküloz tedavi 7. günde yeniden intermittant olarak başlandı ve izlemede ateş veya döküntü izlenmedi. Yatışının 45. gününde taburcu edilen hasta çocuk enfeksiyon polikliniğinden takip edildi. Steroid tedavisi azaltılarak bir ayda kesildi. İkinci ayın sonunda balgamda ARB pozitifliği halen devam ediyordu; bu nedenle dördü anti-tüberküloz tedavisi üç aya tamamlandı. Üçüncü ayın sonunda balgamda ARB negatif ve hastanın tedavisine izoniazid ve rifampisin olarak devam edildi. Hasta şuan anti-tüberküloz tedavisinin 5. ayında ve aylık kontrollerle poliklinikten izlemine devam ediliyor.

Tartışma

Tüberküloz (Tbc) gelişmekte olan ülkelerde morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Çocukluk çağı Tbc'sinde hastalığın bulaşması kaviter akciğer Tbc'li erişkinlerle temas sonucu olmaktadır. On yaşın altındaki çocuklarda hastalık, az sayıda basille oluşur ve kavitasyonsuzdur (5). Çocuklar tüberküloz ilaçlarını erişkinlere göre çok daha iyi tolere eder-



Resim 1. Hastanın sırt bölgesinde anuler, eritamatöz zeminde ödemli plaklar



Resim 1. Hastanın her iki bacağına anuler, eritamatöz zeminde ödemli plaklar

ler. İlaç yan etkileri daha az görülür. Çocuk çağı akciğer Tbc'sinde önerilen klasik tedavi; ilk iki ayı üçlü INH, RIF ve PZA tedavisi olmak üzere INH ve RIF ile 6 aylık tedavi süresinin tamamlanmasıdır (6). Bazı yazarlar çocukluk çağında olsa bile kaviteli akciğer Tbc'sinde başlangıçtaki 2 ay sürede 4'lü ilaç tedavisi (INH+RIF+PZA+Etambutol-EMB veya Streptomisin-SM) önermektedir (7). Bizim hastamızda kaviter Tbc vardı ve biz tedavi olarak 4'lü anti-tüberküloz tedavi başlamayı tercih ettik. Çocukluk çağında anti-tüberküloz tedavi oldukça iyi tolere edilebilmektedir. Bizim hastamızda oldukça nadir görülen hipersensitivite sendromunun gelişmesi çocukluk çağında da olsa bu tür reaksiyonların her zaman oluşabileceği konusunda vurgulayıcı olmuştur.

İlaç bağılı hipersensitivite sendromu ilk kez 1996 yılında Bocquet ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. İlaç alımını takiben 2-6 hafta sonra ortaya çıkan ateş, döküntü ve iç organ tutulumu ile karakterize bir sendromdur (8). Döküntü çoğu hastada diffüz morbilliform karakterde olmakla beraber nadiren klinikte karşımıza eksfoliyatif dermatit, bül, purpura ve ürtikeryal lezyon olarak da çıkabilir (9). Mukozal lezyonlar tabloya eşlik edebilse de bu durum toksik epidermal nekrolizis ve Stevens-Johnson sendromundaki (SJS) kadar ön planda değildir (10). Bizim hastamızda da semptomlar tipik olarak anti-tüberküloz tedaviyi takiben 15. günde ortaya çıktı ve yaygın anuler, eritamatöz zeminde ödemli ürtikeryal plaklar tarzında idi.

HSS'de her organ etkilenebilmekle beraber sıklıkla lenfadenopati, hepatit, hematolojik anomaliler, interstisyel nefrit ve daha az sıklıkla kalp gastrointestinal sistem, akciğer, tiroid ve santral sinir sistemi tutulumu tabloya eşlik eder (11). Etkilenen hastalarda iç organ tutulumu olarak en sık lenfadenopati ve hepatit görülür, çoğu hasta akut karaciğer yetmezliğinden kaybedilir. Hepatitin şiddeti toksik ajanın özellikleriyle semptomlar başladıktan sonra devam edilmesi ile doğru orantılıdır (9). Bu nedenle hastalığın erken fark edilip toksik ajanın bir an önce uzaklaştırılması hayat kurtarıcıdır. Bizim hastamızın da tanı konulduğu zaman karaciğer enzimlerinde minimal bir yükselik vardı ve hastalığın erken evresinde anti-tüberküloz ilaçların uzaklaştırılması, oluşabilecek şiddetli bir akut hepatit tablosunu önlemiş oldu. HSS'de görülen hematolojik anomaliler sıklıkla eozinofil artışı ve atipik lenfositozla karakterize mononükleozis tablosu şeklindedir (11). Bizim hastada da HSS tablosuna eozinofili eşlik ediyordu.

HSS ayırıcı tanısında SJS ve INH toksisitesi mutlaka düşünülmelidir. SJS'de semptomlar sıklıkla daha erken evrede ilacın başlanmasından ortalama 1-3 hafta sonra oluşur, mukozal ve viseral organ tutulumu tipiktir, ateş, eozinofili ve hepatit olağan bir bulgu değildir. INH toksisitesi idiosinkratic bir reaksiyondur ve ciddi hepatik nekroza neden olur, SJS'de olduğu gibi ateş, döküntü ve eozinofili olağan klinik tabloyu oluşturmaz (9,12). Bizim hastamızda seftriakson uygulanmasından iki gün sonra ortaya çıkan döküntü akut bir ilaç reaksiyonu olarak düşünüldü. Fakat ilacın kesilmesi, anti-histaminik tedaviye rağmen bulguların artarak üç hafta boyunca devam etmesi, tabloya eozinofili ve karaciğer

enzim yüksekliğinin eşlik etmesi bizi bu tanıdan uzaklaştırdı. 2007 yılında Japanese consensus group'un ilaca bağılı HSS için oluşturduğu tanı kriterleri göz önüne alındığında hastamızın klinik ve laboratuvar tablosu HSS ile uyumlu idi (13). Döküntünün tüberküloz tedavisini takiben iki hafta sonra ortaya çıkması, üç hafta boyunca persiste etmesi, izlemde tabloya ALT, AST yüksekliğinin ve eozinofilinin eşlik etmesi hastamızda tanı kriterleri olarak kabul edildi.

HSS'nin tedavisinde ilk basamak toksik ajanın vücuttan uzaklaştırılması ve ikinci aşama steroid tedavisidir (11). Bizde hastamızda öncelikle anti-tüberküloz ilaçları kestik ve HSS'ye yönelik sistemik steroid tedavisini başladık. Tedavi ile hastamızın ateşinin düşmesi ve döküntünün kaybolması dramatikti, fakat eozinofili ve karaciğer fonksiyon testlerinin normale dönmesi on günlük bir süreçte oldu. Hastamızın dirençli tüberkülozunun olmaması ve HSS tablosunun erken evrede tanınıp tedavi edilmesi nedeniyle aynı anti-tüberküloz tedaviyi steroid eşliğinde intermittant olarak yeniden başladık. Hastanede yakın olarak izlediğimiz hastada anti-tüberküloz tedavinin başlaması ile bulgular tekrarlamadı ve hastanın uzun süreli izleminde herhangi bir problem görülmedi.

Rubira ve arkadaşlarının sunduğu bir vakada INH'a bağılı HSS sendromu anti-tüberküloz tedaviye başladıktan 2 ay sonra ortaya çıkmış; ateş, döküntü, lenfadenopati, eozinofili ve hepatit tablosuyla prezente olmuştur. Hastaya verilen metilprednizolon tedavisiyle kısa sürede hepatik fonksiyonlar ve eozinofili normale dönmesine rağmen döküntü aylarca persiste etmiştir (14). Bizim hastamızda semptomlar daha erken evrede ortaya çıktı ve klinik tablo steroid tedavisi ile hızla normale döndü. Hastamızda tedaviye yanıtın hızlı olması HSS'nun erken tanınıp, toksik ajanın uzaklaştırılıp steroid tedavisinin erken evrede başlanması ile ilişkili gibi gözükmektedir.

Sonuç olarak çocuklar anti-tüberküloz tedaviyi erişkinlere göre çok daha iyi tolere edilebilmelerine ve ilaç yan etkilerinin çok daha az görülmesine karşın HSS gibi hayatı tehdit edici reaksiyonların oluşabileceği hiçbir zaman akıldan çıkarılmamalıdır. HSS eğer erken tanı konulup tedavi edilmez ise hayatı tehdit edici olabilir, bu nedenle anti-tüberküloz tedavi başlanan hastalar klinik ve laboratuvar olarak yakın izleme alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998; 139: 1026-32.
2. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 1988; 82: 1826-32.
3. Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001; 137: 357-64.
4. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15: 250-7.
5. Uyan AP, Baysoy G. Çocukluk çağında tüberkülozun farklı klinik formları: Üç olgu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56: 329-36.

6. Voss LM; Australasian Subgroup in Paediatric Infectious Disease of the Australasian Society for Infectious Diseases; Australasian Paediatric Respiratory Group. Management of tuberculosis in children J Paediatr Child Health 2000; 36: 530-6.
7. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, Fujiwara P, et al. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 603-62.
8. Lee JH, Park HK, Heo J, Kim TO, Kim GH, Kang DH, Song GA, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. J Korean Med Sci 2008; 23: 521-5.
9. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994; 331: 1272-85.
10. Revuz J. New advances in severe adverse drug reactions. Dermatol Clin 2001; 19: 697-709.
11. Story RE, Ditto AM. A 32-year-old man with tuberculosis, fever, and rash. Ann Allergy Asthma Immunol 2004; 92: 495-9.
12. Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Epler GR. Isoniazid-associated hepatitis in 114 patients. Gastroenterology 1975; 69: 289-302.
13. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Br J Dermatol 2007; 156:1083-4.
14. Rubira N, Baltasar MA, Martı E. Hypersensitivity syndrome from isoniazid. Allergy 1999; 54: 1011-12.