

OLGU SUNUMU

**İZONİAZİD PROFLAKSİSİ ALTINDA TNF- $\alpha$  BLOKER TEDAVİ UYGULANMASINA BAĞLI GELİŞEN TÜBERKÜLOZ PLÖREZİ OLGUSU**

**A CASE OF TUBERCULOSIS PLEURITIS ASSOCIATED WITH THE TREATMENT OF TNF- $\alpha$  BLOCKER UNDER ISONIAZIDE PROPHYLAXIS**

**Emrah BATMAZ      Tuncay ÇAĞLAR**

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Edirne

**Anahtar sözcükler:** Anti-TNF- $\alpha$ , latent tüberküloz, adenzin deaminaz, izoniazid

**Key words:** Anti-TNF- $\alpha$ , latent tuberculosis, adenosine deaminase, isoniazide

Geliş tarihi: 23.04.2009

Kabul tarihi: 07.07.2009

**ÖZET**

Anti-TNF- $\alpha$  antikor tedavisi için günümüzde onaylanmış endikasyonlar artmaktadır. Bu tedavinin yan etkilerinden biri de latent tüberküloz enfeksiyonunun reaktivasyonudur. Olgumuz 49 yaşında bayan hasta 15 yıldır ankilozan spondilit tedavisi görmekte olup. 2003 yılından bu yana TNF- $\alpha$  bloker (infliximab) tedavisi kullanılmaktaydı. 2003 yılındaki tüberkülin deri testi ölçümünün 11 mm olması nedeniyle 9 ay süreyle izoniazid profilaksisi almıştı. Beş yıl sonra konsulte edilen hastada plöretik göğüs ağrısı mevcuttu. Akciğer grafisinde parankim normal olup solda plevral efüzyon mevcuttu. Torasentezle alınan eksuda niteliğindeki sıvıda adenzin deaminaz düzeyi 125 U/L olarak saptandı. Başlanan dördü anti tüberküloz tedavi sonrası birinci ayda çekilen kontrol toraks BT'de plevral efüzyonda tam düzelme izlendi. Tedaviye yanıt alınan hasta TNF- $\alpha$  bloker tedavisine sekonder gelişen tüberküloz plörezi olarak tanı aldı. İzoniazid profilaksisi almış olmasına rağmen tüberküloz plörezi gelişen olgumuzu literatürlerde ender rastlanması ve izoniazid profilaksisi alan

**SUMMARY**

Approved indications for treatment of anti-TNF- $\alpha$  antibody are growing nowadays. One of the side effects of this treatment is reactivation of latent tuberculosis infection. Our female patient aged 49 has received the treatment due to ankylosing spondylitis for 15 years. She has also received the treatment of TNF- $\alpha$  bloker (infliximab) since 2003. Our case received the isoniazide prophylaxis treatment in 9 month-term because of the fact that her PPD measurement was 11 mm in the year of 2003. Five years later the patient had consultation and had pleuritic chest pain. Pleural effusion was ascertained on the left although there was no paranchyma infiltration in the chest radiography. In exudation which was taken by thoracentesis, adenosine deaminase degree coming from the material was ended up as 125 U/L. Absolute improvement on the pleural effusion was followed in control thorax BT which was taken in a month after the treatment of quateriles anti tuberculosis. The patient who gave good response to treatment was diagnosed as tuberculosis pleurisy which was secondary to TNF- $\alpha$  bloker treatment. We have approved to present our case having developed tuberculosis pleurisy despite taking isoniazide

hastalarda da tüberküloz reaktivasyonu olabileceğini ve bunun plevral efüzyon şeklinde ortaya çıkabileceğini göstermesi bakımından sunmayı uygun bulduk.

### GİRİŞ

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ), idiyopatik ve infeksiyona bağlı yangısal olaylarda rol oynar. TNF- $\alpha$  inhibe edildiğinde ciddi infeksiyonların gelişmesi kolaylaşır (1). TNF- $\alpha$ , mycobacterium tuberculosis'e karşı vücudun bağışıklık yanıtında önemli esas rol oynamakta olup, basilleri izole eden ve yayılımını engelleyen granülom oluşumu yoluyla tüberkülozu sınırlamak için TNF- $\alpha$  üretimi gereklidir. Mycobacterium tuberculosis varlığında TNF- $\alpha$ ; nötrofil apoptozunu sağlar, aktif moleküller inflame dokudan temizlenir. TNF- $\alpha$  blokajı olduğunda; nötrofillerin lokal birikimi ile persistan bir inflamasyon gelişir. Otoimmün hastalıkların patogenezinde de rol oynadığından, ankilozan spondilit, Crohn hastalığı, romatoid artrit ve psöriyatik artrit gibi hastalıkların tedavisinde anti-TNF- $\alpha$  antikör tedavisinin etkili olduğu klinik çalışmalarda gösterilmiştir (1,2).

Günümüzde anti-TNF- $\alpha$  antikör tedavisi için onaylanmış endikasyonların giderek artması beklenmektedir. Bu ajanların uzun süre kullanımı; mikobakteriyel akciğer infeksiyonları, fungal akciğer infeksiyonları ve latent tüberküloz infeksiyonunun reaktivasyonu gibi ciddi yan etkilere neden olabilmektedir. Dünya nüfusunun üçte birinde latent tüberküloz infeksiyonu olduğu ve anti-TNF- $\alpha$  antikör tedavisinin onaylanmış endikasyonların arttığı göz önüne alındığında bu hastaları düzenli takip eden doktorlar yan etkilerden haberdar olmalıdırlar. Bu tedavi için hasta seçimine ve latent tüberküloz infeksiyonunun erken tanı ve yönetimine dikkat etmelidirler (3). Günümüzde kullanılan anti-TNF- $\alpha$  antikör tedavilerinin tümüyle (infliksimab, etanercept,

prophylaxis because it has a rare occurrence in literature and shows that tuberculosis reactivation could be seen in patients taking isoniazide prophylaxis and could manifest it self as pleural effusion.

adalimumab) tüberküloz gelişimi bildirilmiştir (1,2).

Bu olgunun sunulmasındaki amaç; hasta izoniazid proflaksisi almış olsa da anti-TNF- $\alpha$  antikör tedavisi kullanımına bağlı olarak aktif tüberküloz gelişebileceğini ve bunun plevral efüzyon şeklinde karşımıza çıkabileceğini, bu nedenle de tedaviye başlanmadan önce hastaların tüberküloz infeksiyonu açısından çok dikkatli değerlendirilmesi gerektiğini vurgulamaktır.

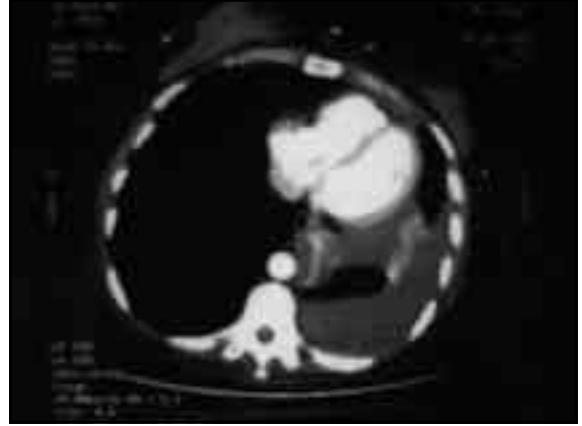
### OLGU

Kırk dokuz yaşında bayan hasta romatoloji servisinde konsülte edildi. Sol yan ağrısı, nefes darlığı ve ara sıra olan geceleri terleme yakınması mevcuttu. Özgeçmişinde 15 yıldır ankilozan spondilit tanısı ve buna bağlı immunsupresif tedavi alma öyküsü mevcuttu. 2003 yılından bu yana da anti-TNF- $\alpha$  antikör (infliksimab) tedavisi almak taydı. 2003 yılında yapılan tüberkülin deri testi ölçümünün 11 mm olması nedeniyle 9 ay süreyle izoniazid proflaksisi almıştı.

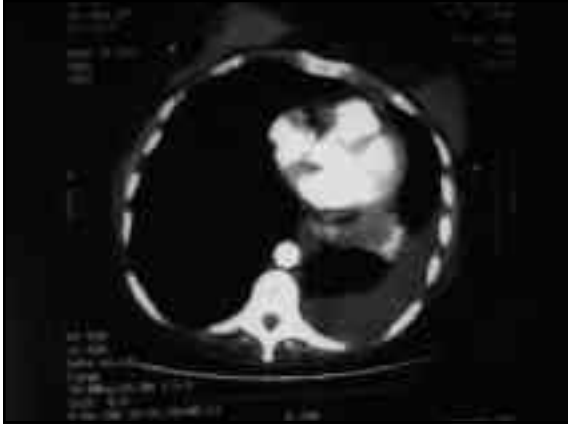
Solunum sistemi muayenesinde; sol hemitoraksta skapula altından itibaren perküsyonla matite alınıyordu ve sol bazalde solunum sesleri azalmıştı. Akciğer grafisinde solda plevral efüzyon görünümü mevcuttu (Resim 1). Ttoraks BT'sinde parankim normal olup solda plevral efüzyon izlenmekteydi (Resim 2,3). Torasentezle alınan plevra sıvısının biyokimyasal incelemesinde; glukoz: 120 mg/dL, protein: 5.2 g/dL, LDH: 560 IU/L bulundu ve eksüda olarak değerlendirildi. Plevral sıvı direkt muayenesinde aside dirençli basil (ARB) görülmedi. Plevral sıvıda adeno-



**Resim 1.** Geliş PA akciğer grafisinde solda pleural efüzyon izlenmektedir.



**Resim 3.** Geliş toraks BT'de solda pleural efüzyon izlenmektedir.



**Resim 2.** Geliş toraks BT'de solda pleural efüzyon izlenmektedir.



**Resim 4.** Tedavinin 1. ayında PA akciğer grafisinde efüzyonda regresyon izlenmektedir.

zin deaminaz (ADA) düzeyi, spektrofotometrik yöntemle ölçüldü ve sonuç 125 IU/L bulundu (normal aralık 0-40 IU/L). Klinik bulguların tüberküloz ile uyumlu olması, infliksimab kullanım öyküsü ve pleural sıvı ADA düzeyinin yüksek bulunması nedeniyle, olgu tüberküloz plörezi olarak kabul edildi, plevra biyopsisi yapılmadı ve hastaya dördü anti-tüberküloz tedavi (HRZE) başlandı. Hasta bir ay sonra kontrole çağrıldığında çekilen PA akciğer grafisinde (Resim 4) ve toraks BT'sinde (Resim 5) pleural sıvıda tam regresyon izlendi. Hastanın şikayetlerinde de tama yakın düzelme olduğu görüldü. Herhangi bir



**Resim 5.** Tedavinin 1. ayında toraks BT'de efüzyonda regresyon izlenmektedir.

komplikasyon görülmeden tedavi 9 aya tamamlanarak kesildi.

### TARTIŞMA

Anti-TNF- antikorlar bir çok akciğer hastalığının tedavisinde denenmiştir. TNF- , granülom gelişimi ve fibrozisin ilerlemesi sonucunda sarkoidozda inflamasyonun başlaması ve devam etmesinde rol oynar (4-6). Tek merkezli prospektif bir çalışmada; %30'dan daha az klinik yanıt oranı olan sistemik kortikosteroidlerle kıyaslandığında, tek başına etanercept akciğer sarkoidozunun 2. ve 3. evrelerindeki hastalarda daha büyük tedavi başarısızlığı ile sonuçlanmıştır (7). Akciğer nodüllerini içeren Wegener granülomatosisinde etanercept denenmiş, pilot çalışmada; 20 hastanın 16'sında hastalık aktivitesi iyiye gitmiştir. Bunların %75'inde aralıklı hastalık aktivitesi bulunmuştur (8). Bu sonuçla çok merkezli bir çalışma yapılmış; hastaların %72'si remisyona göstermiş, bunlardan da sadece %50'si takip eden 27 aylık sürede remisyonda kalmıştır. Sonuç olarak etanercept Wegener granülomatosisinde remisyonun devamı için etkili değildir denmiştir (9).

TNF- , mikobakteriyel infeksiyonlarda merkezi rol oynar. Anti-TNF- antikor tedavisinin de tüberkülozun ilerlemesi ve latent tüberküloz reaktivasyonu ile bağlantılı olması şaşırtıcı değildir. 2001 yılında dünya çapında infliximab ile tedavi edilen 147.000 hastada 70 tüberküloz vakası rapor edilmiştir. Raporun 2 ay sonra bu sayı 117'ye yükselmiştir (10).

Etanercept ile ilişkili mikobakteriyel infeksiyon, %50 üze rinde ekstrapulmoner hastalık şeklinde atipik olarak görülebilmektedir. Infliximab'dan farkı, 2001 yılında tedavi olan 102.000 hastadan sadece 9'unda tüberküloz vakası bildirilmiştir (11). Etanercept ilişkili tüberküloz oranı düşüktür ve beklenen oran 1 00.000'de 20 .7-28'dir (11,12). Infliximab

ile granülomatöz infeksiyon riski etanercept ile tedavi edilenlere göre nerdeyse %100 daha fazladır (12). Adalimumab'da klinik denemelerde tüberküloz ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilişki doza bağımlıdır ve çoğunlukla yüksek dozlarda oluşmuştur. Literatürlerde ülkemizden TNF- antagonisti ile tüberküloz gelişimi bildirilen bir adet olgu ya rastladık. Ankilozan spondilit nedeniyle infliximab kullanan bu olguda sağ plevral efüzyon gelişmiş ve başlanan 4'lü anti tüberküloz tedavi sonrasında yanıt alınmıştır (13). Plevral ve pulmoner tutulum ankilozan spondilitte görülse de plevral efüzyon görülmesi çok nadirdir. Rosenow ve arkadaşları tarafından yapılan 2080 ankilozan spondilitli hastanın değerlendirildiği bir çalışmada üç hastada geçici eksüda vasfında plevral efüzyon bildirilmiştir (14). Bizim olgumuzda plevral efüzyona sistemik semptomların da eşlik etmesi ve ADA yüksekliğinin ankilozan spondilitli olgularda bugüne kadar bildirilmemiş olması nedeniyle bu tanıdan uzaklaşmıştır.

Anti-TNF- antikor tedavi alan hastalarda ilaca bağlı lupus gelişebilir ve bu hastalarda da plevral efüzyon görülebilir. Ancak bu hastalarda artralji, miyalji, artrit, serozit ve deri döküntüleri de görülmektedir (13). Bizim olgumuzda plevral efüzyona bu bulgular eşlik etmediğinden bu tanıdan da uzaklaşıldı.

Anti-TNF- antikor tedavi düşünülen hastalarda latent tüberküloz infeksiyonunun yönetimi reaktivasyon oluşma riski açısından önemlidir. Genel eğilim bugünkü rehberlere dayanarak latent tüberküloz hastalarında anti-TNF- antikor tedavi başlanmadan önce koruyucu tedavi başlanması ve koruyucu tedavi 9 aya tamamlanmadan anti-TNF- antikor tedavinin başlanmaması yönündedir (3).

Sonuç olarak bu hastalarla ilgilenen hekimler anti-TNF- antikor tedavisinin kullanımıyla ilişkili olarak artan tüberküloz ve diğer fir-

satıcı enfeksiyonlar açısından dikkatli olmalıdır. Bu ajanlar aktif tüberküloz enfeksiyonu varlığı ya da şüphesinde başlanmamalıdır. Yine bu ajanların kullanımı sırasında tüberküloz enfeksiyonu geliştiğinde tedavi

hemen sonlandırılmalıdır. Anti-TNF- antikor tedavisi başlanması planlanan hastalar titizlikle latent tüberküloz açısından tetkik edilmeli ve latent tüberküloz saptananlar hemen profilaksiye alınmalıdır.

#### 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-antagonists. *Medicine* 2005; 84: 291-302.
3. Mutlu G, Mutlu E, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary Adverse Events of Anti-Tumor Necrosis Factor- Antibody Therapy. *The American Journal of Medicine*, Volume 119, Issue 8, Pages 639-646.
4. Amiri P, Locksley RM, Parslow TG, et al. Tumour necrosis factor alpha restores granulomas and induces parasite egg-laying in schistosome-infected SCID mice. *Nature* 1992; 356: 604-7.
5. Piguet PF, Collart MA, Grau GE, Sappino AP, Vassalli P. Requirement of tumour necrosis factor for development of silica-induced pulmonary fibrosis. *Nature* 1990; 344: 245-7.
6. Miyazaki Y, Araki K, Vesin C, et al. Expression of a tumor necrosis factor-alpha transgene in murine lung causes lymphocytic and fibrosing alveolitis. A mouse model of progressive pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1995; 96: 250-9.
7. Utz JP, Limper AH, Kalra S, et al. Etanercept for the treatment of stage II and III progressive pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2003; 124: 177-85.
8. Stone JH, Uhlfelder ML, Hellmann DB, Crook S, Bedocs NM, Hoffman GS. Etanercept combined with conventional treatment in Wegener's granulomatosis: a six-month open-label trial to evaluate safety. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1149-54.
9. The Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 351-61.
10. Keane J, Gershon SK, Braun MM. Tuberculosis and treatment with infliximab. *N Engl J Med* 2002; 346: 623-6.
11. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
12. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1261-5.
13. Akoğlu S, Babayigit C, Karazincir S, Balcı A, Hanta İ. Tümör nekroz faktörü\_ antagonist kullanımı sonrası gelişen tüberküloz plörezi: Olgu sunumu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2008; 56: 448-52.
14. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR, et al. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 641-9.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Emrah BATMAZ  
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, EDİRNE  
Tel : 0 284 235 76 41  
e-posta: drebatmaz@mynet.com