

Bir Olguyla Antitüberkuloz Tedavi Altında İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome During Anti-Tuberculous Therapy: A Case Report

Olgu Sunumu
Case Report

Aykut Turhan[Ⓜ], Pınar Tosun Tasar[Ⓜ], Özge Timur[Ⓜ], Ömer Kardeşahin[Ⓜ],
Alper Gökğül[Ⓜ], Doğan Nasır Binici[Ⓜ]

Öz

İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (IRIS) immün sistemin düzelmesi ve geri dönüşüne rağmen, mevcut enfeksiyonun kötüleşmesi veya akut semptomatik enfeksiyon ortaya çıkması olarak belirtilmektedir. Bu durum, daha önce teşhis edilmiş veya asemptomatik olan fırsatçı enfeksiyonlara ya da henüz tanınmamış antijenlere karşı artmış inflamatuvar yanıtın sonucu ortaya çıkmaktadır. Olgu sunumundaki amacımız, anti tüberkuloz tedavi altında, hastalığın iyileşme evresinde santral sinir sistemi (SSS) tutulumu olması nedeniyle literatürde nadir olarak bildirilen ile immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromunu vurgulamaktır.

Anahtar kelimeler: Tüberkuloz, immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu, enfeksiyon

ABSTRACT

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) is defined as the worsening of an existing infection or development of an acute symptomatic infection despite recovery of the immune system. It occurs as a result of increased inflammatory response to previously acquired or asymptomatic opportunistic infections or to previously unrecognized antigens. Here, we present a case of the rarely reported IRIS in the literature due to central nervous system involvement during recovery in a patient under antituberculous therapy.

Keywords: Tuberculosis, Immune reconstitution inflammatory syndrome, infection

GİRİŞ

İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (IRIS) ya da immün restitüsyon hastalığı, literatürde ilk olarak anti-retroviral tedavi alan AIDS hastalarında tanımlanmıştır. CD4+ T lenfosit sayısında artma ve viral yükteki azalmaya rağmen, klinik seyirde kötüleşme, farklı klinik formlarda fırsatçı enfeksiyonların görülmesi olarak belirtilmiştir⁽¹⁾. İmmün sistemin düzelmesi ve geri dönüşüne rağmen, mevcut enfeksiyonun kötüleşmesi veya akut semptomatik enfeksiyon ortaya çıkması olarak belirtilen bu

durum artmış inflamatuvar yanıtın sonucu ortaya çıkmaktadır^(1,2). Henüz alta yatan nedenler netleşmese de anti tüberkuloz tedavi sırasındaki paradoks kötüleşme gibi pek çok klinik durum bu başlık altında değerlendirilmeye başlanmıştır. Benzeri şekilde nadir, ancak spesifik semptomları olmayan ve ayırıcı tanısının zor olmasından dolayı önemli olan tüberkuloza bağlı santral sinir sistemi (SSS) tutulumu da bu kavram ile açıklanmaya çalışılmıştır.

Olgu sunumundaki amacımız, hastalığın iyileşme evresinde, anti tüberkuloz

Alındığı tarih: 28.02.2018
Kabul tarihi: 16.09.2018
Online Yayın tarihi: 26.03.2019

Pınar Tosun Tasar

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Geriatri Bilim Dalı,
Erzurum, Türkiye
✉ pınar.tosun@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2617-4610

A. Turhan 0000-0002-2535-9816

Ö. Timur 0000-0002-7296-5536

D.N. Binici 0000-0002-1614-7707

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,
Erzurum, Türkiye

Ö. Kardeşahin 0000-0002-4245-1534

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları
Kliniği, Erzurum, Türkiye

A. Gökğül 0000-0002-4523-8069

Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Kliniği,
Erzurum, Türkiye

Cite as: Turhan A, Tosun Tasar P, Timur Ö, Kardeşahin Ö, Gökğül A, Binici DN. Bir olguyla antitüberkuloz tedavisi altında immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu. Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi. 2019;29(1):103-6.

© Telif hakkı T.C. Sağlık Bakanlığı İzmir Tepecik Eğit. ve Araşt. Hastanesi. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

© Copyright Association of Publication of the T.C. Ministry of Health İzmir Tepecik Education and Research Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing.

Licensed by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)



tedavi altında doğal ve kazanılmış immn sistemin geri dnşne bağlı artan inflamatuvar yanıtı sekon- der gelişen IRIS sendromunu vurgulamaktır.

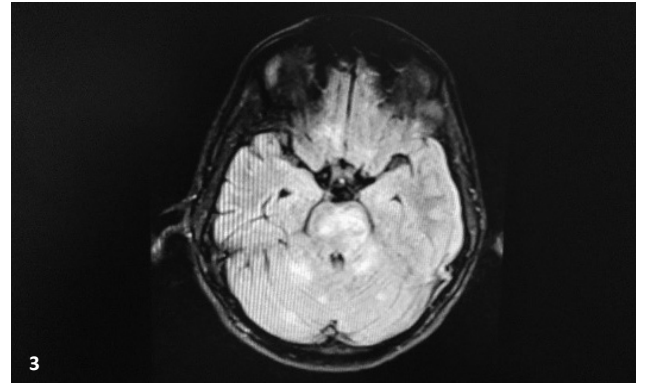
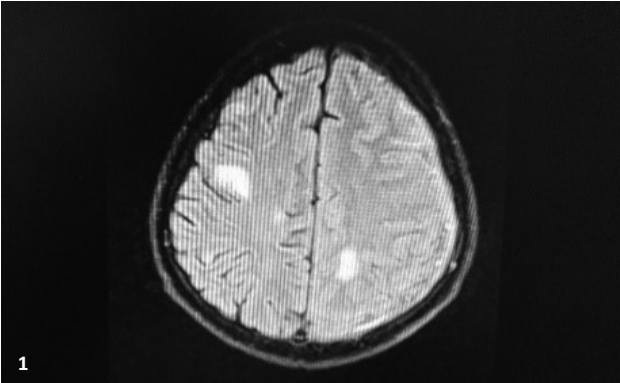
OLGU SUNUMU

Pakistan'dan ülkemize mülteci olarak gelen 37 yaşın- da erkek hasta miliyer tüberküloz, tüberküloza bağlı solunum sıkıntısı nedeni ile önce yoğun bakım ve daha sonra göğüs hastalıkları servisinde iki ay takip edilmiş. Sonrasında malnutrisyon gelişen hasta mili- yer tüberküloz tanısıyla palyatif bakım ünitemize yatırıldı.

Hastanın sistem sorgulamasında iştahsızlık ve halsiz- lik dışında yakınması yoktu. Servise kabulünde fizik muayenesinde; genel durumu orta, vücut ısısı 36,8°C, nabzı 94/dk., solunum sayısı 21/dk., tansiyon arteri- yeli 120 mmHg idi. Sistem muayeneleri doğaldı. Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Yatışındaki laboratuvar incelemelerinde hemogloblin:

9,39 g/dl, WBC: 8,22 10³/L, PLT: 301 10³/L, C-reaktif protein (CRP): 2,3, sedimantasyon 60 mm/saat, Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü-HIV) ve Hepatit C virüsüne oluştu- rulan antikor (Anti HCV) negatif saptandı.

Servis izleminde yoğun bakım ünitesinde başlanan dörtlü anti tüberküloz (1*1500 mg etambutol, 1*1500 mg pirazinamid, 1*600 mg rifampisin, 1*300 mg izoniazid) tedavisine devam edildi ve enteral des- tek verildi. İzleminde iştahu artan hastanın kaşeksisi ortadan kalktı. Dörtlü tedaviyi iki ay aldıktan sonra pirazinamid ve etambutol kesildi. İzoniazid-rifampisin tedavisi altında iken, hastada baş dönmesi ve baş ağrılıarı yakınması oldu. Baş ağrısı frontal bölgede lokalize, zonklayıcı karakterdeydi, analjeziklere kısmi yanıt veren, ara ara baş dönmesinin eşlik ettiği bir baş ağrısı tanımlıyordu. Fotofobi ve fonofobi yoktu. Hastanın kranial magnetik rezonans grntlemesin- de (MRG) serebellar hemisferde, pons, mezensefa- lon düzeyinde, bilateral serebral hemisferlerde çok



Resim 1,2,3,4. TBC granülom ile uyumlu olarak serebral hemisferlerde, serebellar hemisferlerde ve pons seviyesinde çok sayıda belirgin ödematöz de- điřikliklerin eşlik ettiği T2 hiperintens lezyonlar dikkati çekmektedir.

sayıda, T1 ağırlıklı sekansta hipointens, T2 ağırlıklı sekansta hiperintes tüberküloz granülomları görüldü (Resim 1-2-3-4). Hastada hastalığın iyileşme evresinde SSS tutulumu olması nedeni ile immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu düşünüldü ve 0,4 mg/kg metilprednizolon tedavisine başlandı. Haftada bir dozu 0,1 mg/kg azaltıldı. Steroid tedavisinin üçüncü gününden itibaren hastanın baş ağrısı ile baş dönmesi yakınmaları azalmaya başladı ve analjezik gereksinimi kalmadı. Tedavinin ikinci haftasında yakınmaları tamamen ortadan kalktı.

TARTIŞMA

Tüberküloz tedavisi sırasında paradoks olarak granülomlar ortaya çıkabilmekte ya da mevcut granülom genişleyebilmektedir. Bu intrakraniyal bir tüberküloz olarak karşımıza çıkabileceği gibi bir lenf bezinin büyümesi şeklinde de olabilmektedir. İntrakraniyal tüberkülozların anti tüberküloz tedavi sırasında genişlemesi ya da ortaya çıkmasını açıklayan pek çok mekanizma öne sürülmüştür. Bu konuda en az suçlanan görüş ise anti tüberküloz ilaçlara karşı direncin bu tabloya neden olduğudur ⁽³⁻⁶⁾.

İmmünoşüpresif tedavisi azaltılan ya da kesilen hastalarda doğal ve kazanılmış immün sistemin geri dönüşü sırasında artan lokal veya sistemik inflamatuvar yanıt sonrası, hastaların klinik durumlarında paradoks olarak kötüleşme görülebilmektedir. Bu durumu tanımlamada farklı kaynaklarda farklı terimler kullanılmaktadır; IRIS, immün restitüsyon hastalığı, steroid kesilme hastalığı, immün restorasyon hastalığı bunlardan birkaçıdır ^(1,2). Önceleri yalnızca anti-retroviral tedavi alan HIV/AIDS hastalarında kullanılan IRIS ya da immün restitüsyon hastalığı tanımları, immünoşüpresif tedavisi kesilen HIV-negatif hastalarda da benzeri durumun görüldüğü olguların yayımlanmaya başlaması ile genişletilmiştir. Genellikle IRIS ile belirtilen bu durum, immün sistemin düzelmesi, geri dönüşü ile daha önce mevcut olan enfeksiyonun kötüleşmesi veya akut semptomatik enfeksiyonun ortaya çıkmasıdır. Bu durum daha önce teşhis edilmiş

veya asemptomatik fırsatçı enfeksiyonlara ya da henüz tanınmamış antijenlere karşı artmış inflamatuvar yanıtın sonucudur. Önceden mevcut bu enfeksiyon asemptomatik veya hafif semptomatik olabilir. Sendrom sırasında ortaya çıkan bulgular immün sistemin geri dönüşü sonucu ortaya çıkan immünopatolojik yıkıma bağlanmaktadır. Dokudaki yıkımın derecesi ise mevcut mikroorganizmaların doku yayılımına, yıkımına ve immün sistemin durumuna bağlıdır ⁽²⁾. İmmünoşüpresif tedavileri kesilen HIV-negatif hastalarda IRIS geliştiği bildirilen olguların yayımlanmasının ardından, anti tüberküloz tedavisi alan ve klinik olarak iyileşme döneminde gelişen bazı hastalıklar da bu bakış açısı ile değerlendirilmiştir.

IRIS patogeneziyle ilgili bilgiler çoğunlukla mikobakteri enfeksiyonu ile ilişkili hastalıklarla karşılaşan hastalar üzerinde çalışılarak elde edilmiştir ⁽⁷⁾. Patogenezinde ölü basillerden salınan antijenlere karşı immünolojik yanıtın, interferon gama (IFN)- γ üreten antijen spesifik T hücrelerinin sayısının, mikobakteriyel antijenlere karşı aktive olan hücresel yanıtın etkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, miyeloid hücreler (monositler, makrofajlar ve nötrofiller) tarafından doğuştan gelen bağışıklık yanıtının ve arbulucularının, özellikle paradoksik tüberküloz (TB)-IRIS'de immünopatolojiye katkıda bulunmasına ilişkin kanıtlar artmaktadır. Klinik ciddiyetin immün yanıtındaki düzelme ile paralel olduğu bildirilmiştir ⁽⁸⁾.

Kortikosteroid tedavisi HIV ile enfekte olmayan hastalarda sıklıkla kullanılır. Güney Afrika'da yapılan randomize kontrollü bir çalışma, paradoksik tüberküloz-IRIS için güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu kortikosteroidlerin (2 hafta boyunca 1,5 mg/kg/gün, daha sonra 0,75 mg/kg/gün) prednison olduğunu göstermiştir ⁽⁹⁾.

Öte yandan paradoks kötüleşmenin klinik ciddiyeti immün yanıtındaki düzelme ile paraleldir. Artmış, tetiklenmiş bir immün yanıt, doku seviyesinde artmış immünopatolojik yıkıma yol açabilir ^(2,10). IRIS gelişen

HIV infeksiyonu olan hastalarda mortalite oranı oldukça düşük olmasına rağmen, sanılanın aksine HIV-negatif hastalarda yüksektir ⁽²⁾.

Sonuç olarak, IRIS gelişen olgularda ayırıcı tanıda ilaç direnci, yetersiz anti tüberküloz tedavi, tedavinin yan etkileri, sekonder enfeksiyonlar dahil pek çok olasılık gözden geçirilmelidir ve IRIS'in bir dışlama tanısı olduğu unutulmamalıdır.

Çıkar Çatışması: Yoktur.

Finansal Destek: Yoktur.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Conflict of Interest: There is none.

Funding: There is none.

Informed Consent: The patient's consent was obtained.

KAYNAKLAR

- Shelburne SA, 3rd and Hamill RJ. The immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS Rev.* 2003;5(2):67-79.
- Cheng VC, et al. Immunorestitution disease involving the innate and adaptive response. *Clin Infect Dis.* 2000;30(6):882-92. [\[CrossRef\]](#)
- Hejazi N, and Hassler W. Multiple intracranial tuberculomas with atypical response to tuberculostatic chemotherapy: literature review and a case report. *Infection.* 1997;25(4):233-9. [\[CrossRef\]](#)
- Akalın HKK, Akdiş C, Helvacı S, Mıstık R. İntrakraniyal tüberkülozların antitüberküloz tedavi sırasında paradoks olarak genişlemesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 1993;23:153-8.
- Afghani B, and Lieberman JM. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1994;19(6):1092-9. [\[CrossRef\]](#)
- Chambers ST, et al. Paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *Lancet.* 1984;2(8396):181-4. [\[CrossRef\]](#)
- Bonnet M, et al. Incidence of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome and impact on patient outcome. *PLoS One.* 2013;8(12):e84585. [\[CrossRef\]](#)
- Manea E, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in central nervous system tuberculosis. *Pneumologia.* 2015;64(4):32-6.
- Meintjes G, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS.* 2010;24(15):2381-90. [\[CrossRef\]](#)
- Cheng VC, et al. Immunorestitution diseases in patients not infected with HIV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2001;20(6):402-6. [\[CrossRef\]](#)