

Kronik Böbrek Yetmezliği: Pulmoner Tüberkülozun 30 Yıl Sonra Gelen Beklenmeyen Geç Sekeli

Chronic Renal Failure: Unexpected Late Sequela of Pulmonary Tuberculosis After 30 Years

Ayşegül ZÜMRÜTDAL¹, İsmail YILDIZ¹, Rüya ÖZELSANCAK¹, Tuba CANPOLAT²

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nefroloji Bilim Dalı, Adana.

¹ Baskent University Faculty of Medicine, Adana Application and Research Center, Department of Nephrology, Adana, Turkey.

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Patoloji Anabilim Dalı, Adana.

² Baskent University Faculty of Medicine, Adana Application and Research Center, Department of Pathology, Adana, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 23.09.2010 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 25.10.2010

ÖZET

Tüberküloza bağlı kronik granülomatöz tübulo-interstisyel nefrit (GTN) ve buna bağlı kronik böbrek yetmezliği oluşumu, nadir görülen bir klinik tablo olup, bu konuda az sayıda olgu sunumu mevcuttur. Bu raporda, akciğer tüberkülozunun beklenmedik geç akciğer dışı sekeli olarak 30 yıl sonra ortaya çıkan bir kronik böbrek yetmezliği olgusu sunulmaktadır. Hastaneye ateş, halsizlik ve bulantı yakınması ile başvuran 60 yaşındaki kadın hastanın öz geçmişinde, 30 yıl önce akciğer tüberkülozu geçirdiği ve dokuz ay süre ile antitüberküloz tedavi aldığı öğrenilmiştir. Başvurudaki laboratuvar bulguları; kan üre nitrojeni 90 mg/dl, kreatinin 9 mg/dl, sodyum 116 mEq/L, potasyum 6.6 mEq/L, albumin 2.9 g/dl, hemoglobin 8.4 g/dl, beyaz küre sayısı 10.800/mm³, C-reaktif protein 187 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 110 mm/saat olarak tespit edilmiştir. İdrar tahlilinde 8.1 g/L protein, 10-12 lökosit ve 1-2 eritrosit saptanırken, 24 saatlik idrar incelemesinde proteinüri ve kreatinin klerensi 8 ml/dakika olarak belirlenmiştir. Hastanın bakteriyel ve mikobakteriyel idrar ve kan kültürleri ile PPD deri testi negatif sonuç vermiştir. Ard arda üç sabah alınan idrar örneklerinde aside dirençli basil (ARB) görülmemiş; örnek alınmadığından balgam incelemesi yapılamamıştır. Batın ultrasonografisinde bilateral böbreklerde ödem ve evre-II ekojenite artışı saptanmıştır. Toraks bilgisayarlı tomografisinde bilateral pulmoner nodüller, kronik sekel lezyonları, doku harabiyeti, plevral skar ve kalsifikasyonlar ile alt lobda minimal düzeyde interstisyel infiltrat gözlenmiştir. Akciğer biyopsisinde kronik enflamasyon ve fibrozis saptanırken, amiloid negatif bulunmuştur. Böbrek biyopsisi, karakteristik santral kazeifiye nekroz gösteren kronik GTN ile uyumlu olup, amiloid ve ARB negatif olarak saptanmıştır. Hastanın kesin tanısı, böbrek biyopsi örneğinde *Mycobacterium tuberculosis* nükleik asidinin polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile gösterilmesi sonucu konulmuştur. Aktif tüberküloz bulgusuna rastlanmadığı için hastaya antitüberküloz tedavi baş-

İletişim (Correspondence): Doç. Dr. Ayşegül Zümrütdal, Başkent Üniversitesi, Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi, Nefroloji Bilim Dalı, Dadaloğlu, Yüreğir, Adana, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 322 327 2727, **E-posta (E-mail):** azumrutdal@yahoo.com

lanmamıştır. Diyalize alınan hasta klinik olarak stabil hale gelmiş ve haftada üç kez hemodiyalize bağımlı olarak kalmıştır. Sonuç olarak bu olgu, tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkemiz koşullarında, böbrek yetmezliği ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında renal tüberkülozun düşünülmesi gerektiğinin vurgulanması amacıyla sunulmuştur.

Anahtar sözcükler: Böbrek tüberkülozu; *Mycobacterium tuberculosis*; granülatöz interstisyel nefrit; kronik böbrek yetmezliği; polimeraz zincir reaksiyonu; PCR.

ABSTRACT

Tuberculosis-related chronic granulomatous tubulointerstitial nephritis (GTN) and chronic renal dysfunction as a consequence of GTN is a rarely seen clinical condition, with a few case reports in the literature. In this report, a case with end stage renal failure as an unexpected late extrapulmonary sequela of tuberculosis has been presented. A 60 years old female patient was admitted to hospital with the complaints of fever, malaise and nausea. Her history revealed that she had pulmonary tuberculosis 30 years ago and received antituberculosis therapy for nine months. The laboratory results on admission were as follows: blood urea nitrogen 90 mg/dl, serum creatinine 9 mg/dl, sodium 116 mEq/L, potassium 6.6 mEq/L, albumine 2.9 g/dl, hemoglobin, 8.4 g/dl, white blood cell count 10.800/mm³, C-reactive protein 187 mg/L and erythrocyte sedimentation rate 110 mm/hour. Urinalysis showed 8.1 g/L protein, 10-12 leukocytes, 1-2 erythrocytes, while 24-hours urinalysis yielded proteinuria with 8 ml/minutes creatinine clearance value. Urine and blood cultures of the patient revealed neither bacteria or mycobacteria. PPD skin test was negative. Acid-resistant bacilli (ARB) were not detected in sequential urine samples obtained on three consecutive days. Since sputum samples could not be obtained, diagnostic procedures for sputum were not performed. Abdomen ultrasonography yielded bilateral edema and grade II echogenity in kidneys. Computed tomography of the chest showed bilateral pulmonary nodules, chronic sequela lesions, pleural scarring and calcifications, as well as minimal interstitial infiltrate. Transthoracic lung biopsy showed chronic inflammation and fibrosis, while amyloid was negative. Renal biopsy showed GTN with central caseified necrosis and granulomas, multinuclear giant cells, tubular atrophy and interstitial fibrosis. Amyloid was negative and ARB were not detected in renal biopsy sample. Definitive diagnosis was achieved by the demonstration of *Mycobacterium tuberculosis* nucleic acid in kidney biopsy by polymerase chain reaction (PCR). Antituberculosis therapy was not initiated since there were no signs of active tuberculosis. The patient became clinically stable following dialysis and was discharged, however, she has been undergoing hemodialysis three times a week. The aim of this case presentation was to emphasize that renal tuberculosis should be considered in the differential diagnosis of patients with end stage renal failure, especially in countries like Turkey where tuberculosis incidence is high.

Key words: Renal tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; granulomatous interstitial nephritis; chronic renal failure; polymerase chain reaction; PCR.

GİRİŞ

Tüberküloz ülkemizde halen önemli bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Ancak zamanında konulan tanı ve uygun tedavi ile bu hastalığa bağlı geç dönem sekeller engellenebilecektir. Lenf nodu tutulumundan sonra en sık görülen akciğer dışı tüberküloz şekli genitoüriner sistem tüberkülozu olup, en fazla etkilenen organ ise böbrektir^{1,2}.

Tüberkülozun böbrek hastalığına yol açması, sıklıkla obstrüktif üropati, sekonder amiloidoz ve alt üriner sistemin direkt enfeksiyonu şeklinde olur. Tedavide kullanılan ilaçlar-

dan bağımsız olarak, tüberkülozun kendisine bağlı olarak gelişen kronik granümatöz tübülointerstisyel nefrit ve buna bağlı gelişen son dönem böbrek yetmezliği ise son derece seyrek olup, konu ile ilgili olarak az sayıda olgu sunumu vardır^{1,3,4}.

Renal tutulum, primer olarak pulmoner enfeksiyon sırasında hematojen yayılımla ya da daha seyrek olarak geç reaktivasyon ve miliyer hastalık döneminde olabilir. Net etki, glomerülde granümatöz lezyon oluşması ve çoğu olgunun hiç böbrek hastalığı gelişmeden iyileşmesidir. Ancak granümatöz lezyonlar primer enfeksiyondan 30 yıl kadar sonrasına kadar tübüler lümeneye rüptüre olup, kazeifiye olabilirler. Bu durum oluştuğunda ise tüberküloz basili medüller intersisyuma geçip, granülom oluşumuna yol açarak uzun dönemde ilerleyici medüller hasara yol açabilir^{5,6}.

Bu raporda, akciğer tüberkülozunun beklenmedik geç akciğer dışı sekeli olarak 30 yıl sonra ortaya çıkan ve seyrek görülen bir kronik böbrek yetmezliği olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Daha önceden sağlıklı olduğu bilinen 60 yaşındaki kadın hasta, iki hafta önce başlayan ateş, kırgınlık ve bulantı yakınmalarıyla başvurdu. Öz geçmişinde, 30 yıl önce dokuz ay boyunca akciğer tüberkülozu tedavisi gördüğü ve daha sonra herhangi bir yakınmasının olmadığı öğrenildi. Hastanın kan basıncı 110/70 mmHg, nabızı 84/dakika ve ateşi 37.4°C olup, fizik muayenesinde solunum seslerinde azalma ve her iki akciğer alt ve orta zonlarında kreptasyon duyulması dışında özellik yoktu.

Başvuru sırasındaki laboratuvar değerlerinde; kan üre nitrojeni 90 mg/dl, serum kreatinin 9 mg/dl, sodyum 116 mEq/L, potasyum 6.6 mEq/L, albumin 2.9 g/dl, hemoglobin 8.4 g/dl, beyaz küre 10.800 hücre/mm³, C-reaktif protein (CRP) 187 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 110 mm/saat idi. İdrar tahlilinde 8.1 g/L protein, 10-12 lökosit ve 1-2 eritrosit saptanırken, 24 saatlik idrar incelemesinde 1.2 g/gün düzeyinde proteinüri ve kreatinin klerensi 8 ml/dakika olarak belirlendi. İndirekt immünfloresan (IFA) testi ile antinükleer antikorlar (ANA) 1/100 titrede, antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ise 1/10 titrede pozitif bulundu. Hastanın anti-dsDNA ve cANCA sonuçları negatif olup, IgG, IgA, IgM ve kompleman düzeyleri normaldi.

Hastanın bakteriyel ve mikobakteriyel idrar ve kan kültürleri ile PPD (purified protein derivative) deri testi negatif bulundu. Hastadan ard arda üç sabah alınan idrar örneklerinin Ziehl-Neelsen (ZN) boyama yöntemiyle yapılan direkt mikroskopik incelemesinde aside dirençli basil (ARB) görülmedi. Hasta balgam örneği veremediği için balgama yönelik inceleme yapılmadı.

Tüm batin ultrasonografisinde bilateral böbreklerde ödem ve evre-II ekojenite artışı saptandı. Toraksa yönelik çekilen bilgisayarlı tomografide bilateral pulmoner nodüller, kronik sekel lezyonları, doku harabiyeti, plevral skar ve kalsifikasyonlar ile alt lobda minimal düzeyde interstisyel infiltrat vardı. Transtorasik akciğer biyopsisinde kronik enflamasyon ve fibroz saptanırken, amiloid tespit edilmedi. Böbrek biyopsisi, ikisi tam skleroze olmak üzere altı glomerül içermekte iken korunan glomerüllerde mezengeal genişleme dışında hiperselülarite, endokapiller proliferasyon ya da kresentik oluşumlara rastlanmadı.

Geniş fibroz alanları içeren interstisyumda, karakteristik santral kazeifiye nekroz gösteren lezyonların yanı sıra lenfosit ve multinükleer dev hücre hakimiyeti saptandı. Tübüllerde yaygın atrofi mevcuttu. Böbrek biyopsi örneğinde amiloid ve ZN boyama ile ARB negatif bulunurken, *Mycobacterium tuberculosis* için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile yapılan nükleik asit amplifikasyon testi pozitif bulundu.

Hastaneye yatış sırasında hemodiyaliz tedavisi başlanan hastaya, akciğer enfeksiyonuna yönelik özgül olmayan antibiyotik tedavisi (seftriakson, 2 g/gün) verildi. CRP düzeyleri dört haftalık yatış süresince 187 mg/L'den progresif olarak 75, 34 ve 3 mg/L'ye geriledi. Tüberküloz açısından aktif enfeksiyon bulgusuna rastlanmadığı için antitüberküloz tedavi başlanmadı ve ayaktan takibe alınmasına karar verildi. Genel durumu düzelen hasta, haftada üç kez hemodiyaliz programına alınarak taburcu edildi.

TARTIŞMA

Genitoüriner sistem tüberkülozu olan hastaların %10'unda aktif, %25'inde ise önceden geçirilmiş pulmoner tüberküloz öyküsü saptanırken, olguların %25-50'sinde sadece eski pulmoner enfeksiyona ait radyolojik belirtiler tespit edilebilmektedir⁷. Eski pulmoner tüberküloz öyküsü olan hastalarda, primer enfeksiyon ile renal tutulum arasında geçen süre 5-40 yıl kadar uzun olabilmektedir. Hastalığın evresine bağlı olarak, serum kreatinin ve kan üre nitrojeni normal ya da yükselmiş olarak saptanır. Çoğu hasta asemptomatiktir, ancak hematürinin eşlik ettiği veya etmediği kronik steril piyüri görülebilir^{7,8}.

Hastaneye akut böbrek yetmezliği tablosu ile başvuran olgumuzda, ANA ve ANCA'nın pozitif olması ve radyolojik olarak saptanan pulmoner bulgular, ayırıcı tanıda sistemik vaskülitler, enfeksiyonlar ve otoimmün hastalıkları içeren oldukça geniş bir yelpazenin düşünülmesi gereğini ortaya koymuştur. ANA pozitifliği, kadınlarda, yaşlı kişilerde ve tüberküloz da dahil olmak üzere bazı enfeksiyonlarda pozitif olabileceğinden ve ANA pozitif olan bireylerde IFA ile yalancı ANCA pozitifliği saptanabileceğinden, tanı yaklaşımında ileri testlerin yapılması ve sonuçların klinik bulgularla birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir⁹. Aktif ya da inaktif formda olan tüberküloz hastalığının tanısı, laboratuvar yöntemleriyle her zaman kesin olarak konulamadığından, olgumuz için doku biyopsisi doğru tanı açısından büyük önem arz etmiştir. Nitekim oldukça karmaşık bir klinik tablonun izlendiği bu olgunun kesin tanısı, böbrek biyopsi örneğinde PCR ile *M.tuberculosis*'e özgül nükleik asit varlığının saptanmasıyla konulmuştur.

Renal tüberküloz, toplumlardaki prevalansının düşük olması ve klinik bulguların özgül olmaması nedeniyle tanımlanması zor olan bir enfeksiyondur. İnvazif olmayan mikrobiyolojik ve radyolojik yöntemlerle sonuca ulaşamadığı durumlarda, kesin tanı için doku biyopsi örneğinin alınması zorunlu hale gelebilir. Aside dirençli boyama yöntemiyle elde edilen sonuç ne olursa olsun, tüberküloza bağlı hasarlarda, granülatöz lezyonlar içinde santral yerleşimli kazeifiye nekrozların saptanması, uygun klinik bulguların ve epidemiyolojik verilerin varlığında yüksek olasılıkla tüberküloz tanısını koydurur¹⁰. Sonuç olarak bu olgu, tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkemiz koşullarında, böbrek yetmezliği ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında renal tüberkülozun düşünülmesi gerektiğinin vurgulanması amacıyla sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Eastwood JB, Corbishley CM, Grange JM. Tuberculosis and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(6): 1307-14.
2. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005; 72(9): 1761-8.
3. Wise GJ, Meralla VK. Genitourinary manifestations of tuberculosis. *Urol Clin North Am* 2003; 30(1): 111-21.
4. Javaud N, Belenfant X, Stirnemann J, et al. Renal granulomatoses: a retrospective study of 40 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86(3): 170-80.
5. Simon HB, Weinstein AJ, Pasternak MS, Swartz MN, Kunz LJ. Genitourinary tuberculosis. Clinical features in a general hospital population. *Am J Med* 1977; 63(3): 410-20.
6. Christensen WI. Genitourinary tuberculosis: review of 102 cases. *Medicine (Baltimore)* 1974; 53(5): 377-90.
7. Gibson MS, Puckett ML, Shelly ME. Renal tuberculosis. *Radiographics* 2004; 24(1): 251-6.
8. Li SY, Wang KL, Chen JY, Chen TW. Tuberculosis autonephrectomy. *Kidney Int* 2006; 69(11): 1924.
9. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *American College of Pathologists. Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(1): 71-81.
10. Bernardo J. Diagnosis of tuberculosis in HIV-seronegative patients. Last updated: May 21, 2010. <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-tuberculosis-in-hiv-seronegative-patients>