

Disemine Tüberküloz İçin Predispozan Klinik Durum: Tüylü Hücreli Lösemi

A Predisposing Clinical Condition for Disseminated Tuberculosis: Hairy Cell Leukemia

Ferhat ARSLAN¹, Ayşe BATİREL², Serdar ÖZER², Sabahat ÇAĞAN AKTAŞ²

¹ Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

¹ Medeniyet University Goztepe Education and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Istanbul, Turkey.

² Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul.

² Dr. Lutfi Kırdar Kartal Education and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic, Istanbul, Turkey.

Geliş Tarihi (Received): 03.06.2012 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 11.11.2012

ÖZET

Nadir görülen ve yavaş seyirli B hücreli lenfoproliferatif bir hastalık olan tüylü hücreli lösemi (THL), enfeksiyöz komplikasyonlara, özellikle de disemine mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığı artırmaktadır. Mikobakteriyel hastalıkların THL ile ilişkisi iyi bilinmekle birlikte, disemine *Mycobacterium tuberculosis* enfeksiyonu az sayıda olgu serisinde bildirilmiştir. Bu raporda, nedeni bilinmeyen ateş etiyolojisi araştırılıp, kemik iliğinin histopatolojik incelemesi ile THL tanısı konulan bir hastada ortaya çıkan disemine tüberküloz (TB) olgusu sunulmaktadır. Elli altı yaşında erkek hasta, üç haftadır devam eden üşüme-titremeli ateş, gece terlemesi ve öksürük yakınmalarıyla kliniğimize yatırılmıştır. Fizik muayenesinde, hasta görünümlü olan olgunun ateşi 39°C olarak saptanmış ve özellikle bacaklar, kollar ve sırtta çok sayıda olmak üzere, basmakla solan maküler döküntüler izlenmiştir. Hastada periferik lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali tespit edilmemiştir. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 10 g/dl, lökosit: 1000/mm³, trombosit: 143.000/mm³, sedimentasyon: 41 mm/saat, CRP: 200 mg/L, ürik asit: 9.5 mg/dl, AST: 118 IU/L, ALT: 102 IU/L ve LDH: 429 IU/L olarak belirlenmiştir. Toraks bilgisayarlı tomografide, mediastinal ve bilateral hiler lenfadenopati saptanmıştır. Ön planda lenfoma düşünülen hastada miliyer TB ayırıcı tanısı için üç gün ardışık olarak alınan balgam örneklerinde Ziehl-Neelsen boyama yöntemiyle aside dirençli basil araştırılmış ve TB açısından kültürleri (Bactec MGIT 960 TB system, Becton Dickinson, Md) yapılmıştır. Ayrıca hastadan alınan kan kültürü, nonradyometrik tam otomatize TB hemokültür şişelerine (Bactec TB, Becton Dickinson, Md) ekilmiştir. Hastanın balgam kültüründe mikobakteri üremesi olmamış, kan kültüründe ise 27. günde *M. tuberculosis* üremesi saptanmıştır. Hastaya aynı tarihte yapılan kemik iliği biyopsisiyle

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Ayşe Batirel, Dr. Lütfi Kırdar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Cevizli Mevkii 34890 Kartal, İstanbul, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 0216 441 39 00, **E-posta (E-mail):** aysebatirel@yahoo.com

THL tanısı konulmuş, ancak hasta yatışının 14. gününde kaybedilmiştir. Sonuç olarak, TB'nin endemik olduğu ülkemizde, THL ya da benzer malignansili hastalarda açıklanamayan ateş varlığında, ayırıcı tanıda disemine TB'nin dikkate alınması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Mycobacterium tuberculosis*; tüylü hücreli lösemi; disemine tüberküloz.

ABSTRACT

Hairy cell leukemia (HCL), a rare and slow-progressive B-cell lymphoproliferative disease, enhances predisposition to infectious complications, especially to disseminated mycobacterial infections. Although the association between HCL and mycobacterial disease has been established, disseminated *Mycobacterium tuberculosis* infection has been reported only in a few case series. In this report, a disseminated tuberculosis (TB) case who had been diagnosed as HCL with histopathologic examination of the bone marrow after being investigated for the etiology of fever of unknown origin, was presented. A 56-year-old male patient who was admitted to our clinic with the complaints of three weeks' duration fever, chills, night sweats and cough was hospitalized. On physical examination, the body temperature of the patient who appeared very ill, was 39°C. Dispersed macular rash that turned pale when pressure was applied, was detected on the legs, arms and back. There were no signs of peripheral lymphadenopathy, hepatomegaly or splenomegaly. Laboratory results revealed haemoglobin 10 g/dl, white blood cell count 1000/mm³, thrombocytes 143.000/mm³, erythrocyte sedimentation rate 41 mm/h, CRP 200 mg/L, uric acid 9.5 mg/dl, AST 118 IU/L, ALT 102 IU/L and LDH 429 IU/L. Thorax computed tomography showed mediastinal and bilateral hilar lymphadenopathy. Although preliminary diagnosis was lymphoma, examination of acid-fast bacilli in three days sequential sputum samples and sputum culture for the growth of mycobacteria (Bactec MGIT 960 TB system, Becton Dickinson, Md) were performed to rule out miliary TB. Blood cultures were also performed with non-radiometric fully automated TB hemoculture bottles (Bactec TB, Becton Dickinson, Md). Sputum cultures yielded no mycobacterial growth, however *M. tuberculosis* growth was detected in blood culture on the 27th day of inoculation. Bone marrow biopsy revealed HCL. However the patient died on the 14th day of hospitalization. In conclusion, disseminated tuberculosis should be considered for differential diagnosis in patients with HCL or similar hematologic malignancies since TB is endemic in Turkey.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*; hairy cell leukemia; disseminated tuberculosis.

GİRİŞ

Tüylü hücreli lösemi (THL) ender görülen ve yavaş seyirli, B hücreli lenfoproliferatif bir hastalık olup, hastalık sırasında genellikle splenomegali ve lökopeni ortaya çıkmaktadır¹. Diğer hematolojik malignansilerde olduğu gibi THL'nin de çeşitli enfeksiyonlara, özellikle de disemine mikobakteriyel enfeksiyonlara yatkınlığı artırdığı bildirilmiştir²⁻⁶. Ancak bu hastalarda, disemine tüberkülozun tanısındaki zorluklar nedeniyle tanı ve tedavide gecikmeler olmaktadır. Bu raporda, THL tanısı konulan bir hastada açıklanamayan ateş nedeni olarak tanımlanan disemine tüberküloz olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

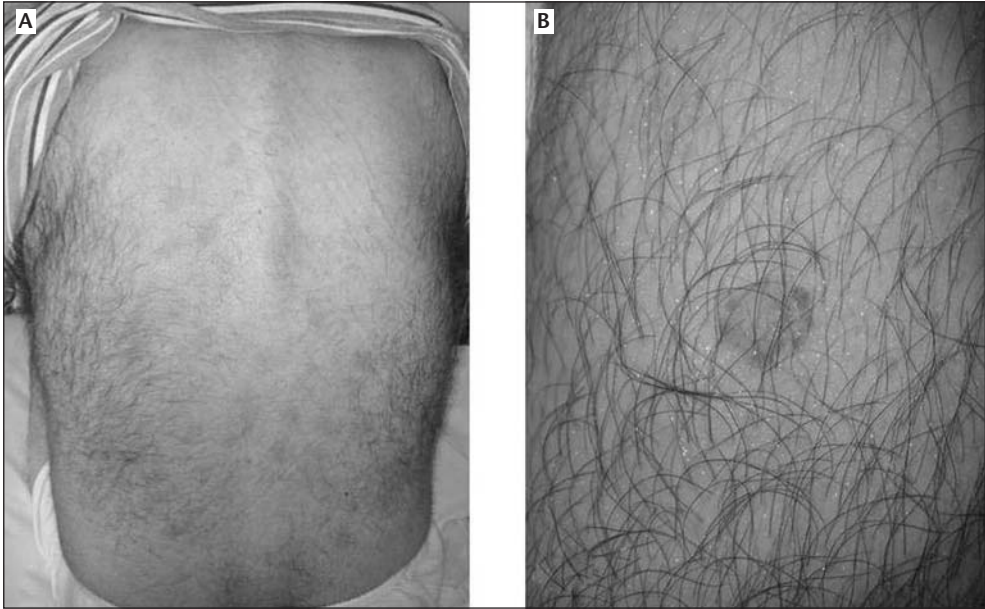
OLGU SUNUMU

Öncesinde sağlıklı olan 56 yaşında erkek hasta, üç haftadır devam eden üşüme-titre-meli ateş, gece terlemesi ve öksürük yakınmalarıyla kliniğimize yatırıldı. Fizik muayenesinde; hasta görünümlü olan olgunun ateşi 39°C olarak saptandı ve tüm vücudunda, özellikle bacaklar, kollar ve sırtta çok sayıda olmak üzere, basmakla solan, para büyüklü-

ğünde, ortası soluk maküler döküntüler izlendi (Resim 1). Hastada periferik lenfadenopati, hepatomegali ve splenomegali tespit edilmedi. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 10 g/dl (MCV 90 fL), lökosit: 1000/mm³, trombosit: 143.000/mm³, sedimentasyon: 41 mm/saat, CRP: 200 mg/L, ürik asit: 9.5 mg/dl, AST: 118 IU/L, ALT: 102 IU/L ve LDH: 429 IU/L olarak saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde, mediastinal ve bilateral hiler lenfadenopati pakelerine ait görünümeler saptandı. Ön planda lenfoma düşünülen hastada, miliyer tüberküloz ayırıcı tanısı için, üç gün ardı ardına alınan sabah balgama örneğinde Erlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama yöntemiyle aside dirençli basil (ARB) araştırıldı ve balgam örneklerinin tüberküloz açısından kültürleri (Bactec MGIT 960 TB system, Becton Dickinson, Sparks, Md) yapıldı. Ayrıca hastadan alınan kan kültürü, nonradyometrik tam otomatize tüberküloz hemokültür şişelerine (Bactec TB, Becton Dickinson, Sparks, Md) ekildi. Hastanın balgam kültüründe tüberküloz basili üretilemedi. Aynı tarihte yapılan kemik iliği biyopsisi ile THL tanısı konuldu. Hasta, yatışının 14. gününde kaybedildi. Tüberküloz kan kültüründe ise 27. günde *Mycobacterium tuberculosis* üremesi saptandı.

TARTIŞMA

Olgun B lenfositlerinde morfolojik olarak saç benzeri uzantıların görülmesiyle karakterize kronik bir lösemi tipi olan THL, birçok hastada yıllarca asemptomatik, tedavisiz olarak seyredabilmektedir^{1,7}. Hastaların büyük bir bölümünde splenomegali ve sitopeni görülmekle birlikte, bu bulguların olmadığı nadir varyant THL tipleri de mevcuttur⁸. Primer olarak B hücrelerinin etkilenmesine karşın, THL'li hastalarda T hücre fonksiyonlarında da



Resim 1. Hastanın sırtındaki (A) ve bacağındaki (B) döküntülerin görünümü.

yetersizlik olduğundan, özellikle hücre içi bakteriler (*Salmonella*, *Listeria*, *Mycobacterium*) ve fungal etkenlerin neden olduğu fırsatçı enfeksiyonlar ortaya çıkmaktadır^{9,10}. Mikobakteriyel hastalıkların THL ile ilişkisi iyi bilinmekte olup, THL'li hastalarda mikobakteriyel enfeksiyon insidansının %4-9 arasında olduğu ifade edilmektedir^{3,4,11,12}. Etkenin endemik olma özelliğine bağlı olarak *M.tuberculosis* ya da tüberküloz dışı mikobakteriler tarafından oluşturulabilen bu enfeksiyonlar, hastalığın tedavisiz döneminde veya tedaviye ikincil olarak da gelişebilir¹²⁻¹⁸. Stewart ve Bodey'in¹⁵ 22 olguluk THL serisinde, dört hastada disemine *M.kansasii* enfeksiyonu bildirilmiş; Rice ve arkadaşlarının¹⁶ 14 THL olgusunun ikisinde ise *M.kansasii* enfeksiyonu tanımlanmıştır. Libshitz ve arkadaşları¹⁴ da 33 hastanın altısında mikobakteriyel enfeksiyon tanımlamışlar, bunların beşinin atipik mikobakteriyel enfeksiyon olduğunu bildirmişlerdir. Bennett ve arkadaşlarının¹² 186 olguluk geniş THL olgu serilerinde dokuz disemine atipik mikobakteriyel enfeksiyon saptanmış; bu olguların altısında *M.kansasii*, ikisinde *M.avium intracellulare*, diğerinde ise *M.chelonae* etken olarak belirlenmiştir.

THL olgularında mikobakteriyel hastalığın tipik klinik bulguları ateş, kilo kaybı, lenfadenopati ve hepatosplenomegalidir^{4,12}. Bizim olgumuz üç hafta süren ateş, gece terlemesi ve öksürük yakınmalarıyla başvurmuş, hastada bisitopeni ve karaciğer enzim yüksekliği saptanmıştır. Nedeni bilinmeyen ateş incelemesi döneminde öncelikle miliyer tüberküloz düşünülmüştür. Gerekli tetkikler yapıldıktan sonra empirik tüberküloz tedavisinin uygulanması tartışılmış, ancak eş zamanlı kemik iliği biyopsisinde THL tanısının konması ve granülomatöz iltihabi aktivite yokluğu nedeniyle empirik tüberküloz tedavisine başlanmasından vazgeçilmiştir. Olgumuzun ardışık balgam kültürlerinde herhangi bir üreme saptanmamış, ancak kan kültüründe üreyen mikobakteri *M.tuberculosis* olarak tanımlanmıştır. Yatışının 14. günü kaybedilen bu olgu, THL ve tüberküloz birlikteliğinin öneminin vurgulanması amacıyla sunulmuştur. Sonuç olarak, tüberkülozun endemik olduğu ülkemizde, THL ya da benzer malignansili hastalarda açıklanamayan ateş varlığında, disemine tüberkülozun ayırıcı tanıda düşünülmesi ve kan kültürü alınarak empirik tedaviye başlanması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Hoffman MA. Clinical presentations and complications of hairy cell leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2006; 20(5): 1065-73.
2. Weinstein RA, Gelmann E, Golomb HM. Disseminated atypical mycobacterial infection in hairy-cell leukemia. Lancet 1978; 2(8098): 1052-3.
3. Golomb HM, Hanauer SB. Infectious complications associated with hairy cell leukemia. J Infect Dis 1981; 143(5): 639-43.
4. Thaker H, Neilly IJ, Saunders PG, Magee JG, Snow MH, Ong EL. Remember mycobacterial disease in hairy cell leukaemia (HCL). J Infect 2001; 42(3): 213-4.
5. Kraut EH. Clinical manifestations and infectious complications of hairy-cell leukemia. Best Pract Res Clin Hematol 2003; 16(1): 33-40.
6. Damaj G, Kuhnowski F, Marolleau JP, Bauters F, Leleu X, Yakoub-Agha I. Risk factors for severe infection in patients with hairy cell leukemia: a long-term study of 73 patients. Eur J Haematol 2009; 83(3): 246-50.
7. Grever MR. How I treat hairy cell leukemia. Blood 2010; 115(1): 21-8.

8. Arons E, Suntum T, Stetler-Stevenson M, Kreitman RJ. VH4-34+ hairy cell leukemia, a new variant with poor prognosis despite standard therapy. *Blood* 2009; 114(21): 4687-95.
9. Van De Corput L, Falkenburg JH, Kluin-Nelemans JC. T-cell dysfunction in hairy cell leukemia: an updated review. *Leuk Lymphoma* 1998; 30(1-2): 31-9.
10. Kraut E. Infectious complications in hairy cell leukemia. *Leuk Lymphoma* 2011; 52(Suppl 2): 50-2.
11. Golomb HM, Hadad LJ. Infectious complications in 127 patients with hairy cell leukemia. *Am J Hematol* 1984; 16(4): 393-401.
12. Bennett C, Vardiman J, Golomb H. Disseminated atypical mycobacterial infection in patients with hairy cell leukemia. *Am J Med* 1986; 80(5): 891-6.
13. Manes JL, Blair OM. Disseminated *Mycobacterium kansasii* infection complicating hairy cell leukemia. *JAMA* 1976; 236(16): 1878-80.
14. Libshitz HI, Shuman LS, Gresik MV, Heaston DK. Pneumonia in hairy-cell leukemia. *Radiology* 1981; 139(1): 19-24.
15. Stewart DJ, Bodey GP. Infections in hairy cell leukemia (leukemic reticuloendotheliosis). *Cancer* 1981; 47(4): 801-5.
16. Rice L, Shenkenberg T, Lynch EC, Wheeler TM. Granulomatous infections complicating hairy cell leukemia. *Cancer* 1982; 49(9): 1924-8.
17. Panchovska MS, Solakov PT, Anavi BL, Spasov EA, Tokmakova KP. Wrist tuberculosis in cladribine-induced remission of hairy cell leukosis. *Folia Med (Plovdiv)* 2000; 42(4): 37-40.
18. Green L, Coumbe A, Sawicka E, De Lord C. *Mycobacterium kansasii* in a patient with hairy cell leukemia. *Br J Haematol* 2009; 144(1): 2.