



İTP Kliniğinde Başvuran Çok İlaça Dirençli Tüberküloz Olgusu

Multidrug-Resistant Tuberculosis in the Child Presenting with ITP-like Clinic

Burcu Parlak¹(ID), Duygu Yılmaz²(ID), Aylin Babalık³(ID), Sevgi Aslan¹(ID), Seyhan Yılmaz¹(ID), Zeynep Ergenç¹(ID), Ela Erdem Eralp⁴(ID), Yasemin Gökdemir⁴(ID), Eda Kepenekli¹(ID)

¹ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göğüs Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁴ Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Makale atfı: Parlak B, Yılmaz D, Babalık A, Aslan S, Yılmaz S, Ergenç Z ve ark. İTP kliniğinde başvuran çok ilaca dirençli tüberküloz olgusu. J Pediatr Inf 2024;18(2):111-114.

Öz

Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB), hem izoniazid hem de rifampisin direncidir. Tedavide biri parenteral, biri kinolon olmak üzere beş duyarlı ilaç verilmelidir. Aile teması olan beş olgu sunulmuştur. Bir kız çocuğu ağız ve burun kanaması ve ayaklarında peteşi şikayeti ile başvurdu. Hiperkarbi, anemi, şiddetli trombositopeni, artmış CRP ve D-dimer vardı. Kemik iliğinde miyeloid lökosit ve megakaryositik seriler artmış, eritrosit serileri azalmıştır. Akciğer grafisi nekrotizan pnömoni ile uyumluydu. Ön planda tanı olarak immün trombositopenik purpura (İTP) kabul edildi. İntravenöz immünglobülin (İVİG) tedavisinden fayda görmedi. Trombosit replasmanından sonra trombosit yıkımı olmadığı için İTP dışlandı. Hikaye derinleşince annenin bir yıl önce ÇİD-TB olduğu öğrenildi. Kalorisi artırıldı. Annenin aynı evde yaşayan diğer üç çocuğu ve yeğeni de tarandı. Çocukların tamamı kız olup yaşları, belirtileri, bulguları, tedavileri ve yan etkileri tabloda verilmiştir. Odyometrik takip, görsel muayeneler, elektrokardiyografi, kan şekeri düzeyi, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyonları düzenli olarak izlendi. İki hastada linezolidle bağlı nötropeni görüldü ve linezolid dozu %30 azaltıldı. Bu değişiklikten sonra bir hastada nötropeni düzeldi ve linezolid içeren tedaviye devam edildi. Diğer hastada düzelme olmaması üzerine linezolid kesilerek para-amino salisilik asit tedavisi başlandı ve ardından nötropenisi düzeldi. Pediatrik hastalarda ÇİD-TB tedavisi sabır ve özveri gerektiren bir süreçtir. Çocuklarda ikinci basamak ilaçların kullanımı, yaşamı tehdit eden ÇİD-TB'yi tedavi etmek için gereklidir ancak doza ve süreye bağlı ilaç yan etkilerini hızlı bir şekilde tanımak için dikkatli izleme gereklidir.

Anahtar Kelimeler: ÇİD-TB, çocuklar, İTP

Abstract

Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) is resistance to both isoniazid and rifampicin. In treatment, five sensitive drugs should be given, one parenteral and one quinolone. Five cases with family contact are presented. A girl presented with bleeding from the mouth and nose and petechiae on the feet. There were hypercarbia, anemia, severe thrombocytopenia, increased CRP and D-dimer. Myeloid leukocyte and megakaryocytic series were increased and erythrocyte series were decreased in bone marrow. Chest X-ray was consistent with necrotizing pneumonia. In the foreground, immune thrombocytopenic purpura (ITP) was accepted as the diagnosis. She did not benefit from intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment. ITP was excluded because there was no platelet destruction after platelet replacement. When history was deepened, it was learned that the mother had MDR-TB a year ago. Her calories were increased. The mother's other three children and niece living in the same house were also screened. All of the children were girls, and their ages, symptoms, findings, treatment and side effects are given in the table. Audiometric follow-up, visual examinations, electrocardiography, blood sugar level, liver, kidney, and thyroid functions were monitored regularly. Linezolid-induced neutropenia was observed in two patients and the linezolid dose was reduced by 30%. After this change, neutropenia resolved in one patient, and treatment including linezolid was continued. Since there was no improvement in the other patient, linezolid was discontinued and para-amino salicylic acid treatment was started, and then neutropenia resolved. Management of MDR-TB in pediatric patients is a process that requires patience and dedication. The use of second-line drugs in children is necessary to treat life-threatening MDR-TB, but careful monitoring is required to recognize dose- and duration-dependent drug adverse events quickly.

Keywords: MDR-TB, children, ITP

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Burcu Parlak

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-mail: drbparlak47@gmail.com

Geliş Tarihi: 12.03.2023

Kabul Tarihi: 22.06.2023

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 26.06.2024

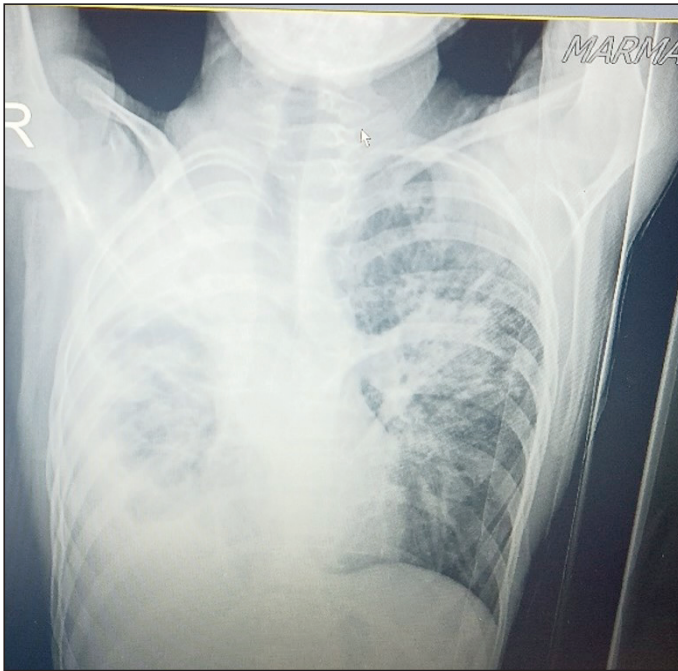
Giriş

Çok ilaca dirençli tüberküloz (ÇİD-TB), tüberküloz basiline hem izoniazid hem de rifampisine karşı direnç göstermesidir (1). Her yıl yaklaşık 25.000-32.000 çocukta ÇİD-TB veya rifampisine dirençli tüberküloz geliştiği tahmin edilmektedir (2). ÇİD-TB'li çocuklarda mortalitenin yaklaşık %22 olduğu bildirilmektedir (3). ÇİD-TB tedavisi, duyarlı olduğu bilinen ve daha önce kullanılmamış biri parenteral ve biri kinolon olmak üzere en az beş ilacı içermelidir (1). Standart tedavi erişkinlerde yaklaşık 6aya kadar enjeksiyon rejimi ve kültür negatifleştikten sonra 18 aylık tedavi devamlılığı gerektirir, çocuklarda bireyselleştirilmiş daha kısa süreli enjeksiyon rejimi uygulanır (4). Bu makalede, tüberküloza ikincil İTP benzeri kliniği olan bir MDR-TB olgusu ve dört aile teması sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Haziran 2021'de, 15 yaşında bir kız çocuğu ağız ve burundan kanama şikayetiyle başvurdu. Bir aylık öksürük, kilo kaybı ve gece terlemesi öyküsü vardı. Hiperkarbi, anemi, ciddi trombositopeni, hipoalbuminemi, CRP ve D-dimer yüksekliği saptandı. Kan yaymasında atipik hücre ve trombosit yoktu.

Fizik muayenede ateşi yoktu. Kaşektikti. Sağ akciğerde solunum seslerinde azalma ve bilateral raller vardı. Taşipnesi yoktu. Ayaklarında peteşi vardı. Göğüs röntgeni ve göğüs tomografisi nekrotizan pnömoni ve plevral efüzyon ile uyumlu (Şekil 1). Sosyoekonomik nedenlerden dolayı interferon-gama salınım tahlili yapılamadı.



Şekil 1. İlk başvuruda PAAC grafisi. Hastanın 2021'deki toraks BT'si dış merkezde çekilmiş. MÜ Pendik EAH ve Süreyyapaşa Devlet Hastanesinin arşiv sisteminde toraks BT'si yoktur ancak epikrizde toraks BT'si bu şekilde yazılmıştır. Hasta, Suriyeli olduğu için E-Nabız'da bulunamadı.

Hematüri nedeniyle transamin tedavisi başlanmadı. Teikoplanin ve seftriakson tedavileri başlandı. Kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Miyeloid lökosit ve megakaryosit sayısı artmış, eritrosit sayısı azalmıştı. Akış sitometrisi normaldi. İmmün trombositopenik purpura (İTP) tanısı kabul edildi ve hasta steroid ve intravenöz immünglobülin (İVİG) ile tedavi edildi. İVİG ve steroid tedavisinden fayda görmedi. Trombosit sayısı hala 9.000/μL idi. Trombosit replasmanından sonra trombosit sayısı 51.000/μL oldu. Tekrar trombosit yıkımı olmadığı için İTP dışlandı ve steroid tedavisi kesildi. Pnömoni tedavisinin ikinci gününde ve tüberküloz tedavisinin ilk gününde trombosit sayısı 72.000/μL, tedavinin ikinci gününde trombosit sayısı 137.000/μL, dördüncü günde trombosit sayısı 186.000/μL, altıncı günde trombosit sayısı 206.000 idi. On üçüncü günde trombosit sayısı 290.000/μL oldu.

Hasta öyküsü derinleştirildiğinde annenin bir yıl önce tüberküloz geçirdiği ve ÇİD-TB olduğu öğrenildi (Tablo 1). Hastamızın üçüncü balgam kültüründe aside dirençli bakteriler görüldü ve *Mycobacterium tuberculosis* kompleksi üredi. Diyeti düzenlendi, kalorisi artırıldı. Balgam kültüründe izoniazid ve rifampisin direnci saptanmadı. Annesinin ilaç duyarlılık testinde izoniazid ve rifampisine direnç vardı. On beş-on yedi günlük tedaviden sonra hastanın balgam kültüründe ve bronkoalveolar lavajında hala mikobakteri üremesi ve dinlemekle krepitasyon vardı, bu nedenle annesinde ÇİD-TB olduğu için ÇİD-TB olarak kabul edildi. Annenin diğer üç çocuğu ve aynı evde yaşayan yeğeni de taranmıştır. Çocukların hepsi kızdı ve yaşları 15, 13, 12, 6 ve 1.5 idi. Semptomlar, bulgular, tedavi ve yan etkiler Tablo 2'de verilmiştir. İndeks olgu, 27 kg (<3. persentil); olgu 2, 38.6 kg (5. persentil) ve 136 cm (25-50. persentil); olgu 3, 35 kg (3-10. persentil) ve 153 cm (10-25. persentil); olgu 4, 18.3 kg (10-25. persentil) ve 117 cm (75-90. persentil); olgu 5, 10 kg (50. persentil) ve 80 cm (90. persentil) idi. Trombosit sayıları normaldi. BCG aşısı olmamışlardı. Olgunun ilginç yanı İTP kliniğiyle gelmiş olması ve aynı zamanda tüm kardeşlerinde aktif tüberküloz hastalığı saptanmış olmasıdır.

Olgu 1'de iştme kaybı nedeniyle amikasin 20. günde kesildi. 66 gün pirazinamid, 24 gün izoniazid, rifampisin, etambutol, 8 ay PAS, protionamid, sikloserin, moksifloksasin ve ardından protionamid hepatotoksitesi nedeniyle 10 ay PAS, sikloserin, etambutol, linezolid, levofloksasin kullandı.

Dirençli bir tüberküloz olgusuyla temas öyküsü, beslenme bozukluğu, sedimantasyon ve PPD testi pozitifliği ve radyolojik bulgular nedeniyle ÇİD tüberküloz tedavisi önerildi. Anne-deki direnç mekanizmasına dayanarak, olgu 2 için ÇİD tüberküloz tedavisinin uygun olduğuna karar verildi.

Olgu 3'ün ilk toraks BT'sinde sağ hiler lenfadenit (1 cm'den küçük), apikal segmentte non-spesifik nodül (insidental) vardı ve akciğer parankiminde herhangi bir özellik yoktu. Olgu 3'ün sedimantasyon ve PPD pozitifliği ve herhangi bir semptomu yoktu. ÇİD tüberküloz olgusu ile teması vardı.

Tablo 1. Annenin balgam kültürü antibiyogramı

Tarih	Laboratuvar adı	Materyal cinsi	VSD Lab sıra No	Kültür İDT lab sıra No	Teklif	Kültür	H	R	E	S
9.3.20	Bölge Lab	balgam	369	1652/1	1+	Üredi	R	R	H	H

H: Hassas R: Rezistan.

Tablo 2. Olguların bulgu ve belirtileri

Olgu	1 (indeks olgu)	2	3	4	5
Yaş	15	13	12	6	18 ay
Belirtiler	Öksürük, ağız ve burundan kan gelmesi	Asemptomatik	Asemptomatik	Asemptomatik	Asemptomatik
Toraks BT	Sağ hemitoraksta 5 cm boyutunda plevral efüzyon, sol akciğer üst lobda pnömoni ile uyumlu kısmen konsolide dansite artışı ve eşlik eden milimetrik nodüller dansiteler.	Sağ hiler bölgede 9 mm lenf nodu, sol akciğer alt lob superiorda fokal hava hapsi, bu alanda nodül veya konsolidasyona ait olabilecek 1 cm çapında dansite ve milimetrik santriasiner nodüller, sağ major fissür seviyesinde 4 mm çapında nodül.	Sağ akciğerin üst lobunun apikal segmentinde 4 mm'den küçük pulmoner nodül.	Sağ paratrakeal ve sağ hiler bölgede en büyüğü 8 x 7 mm olan kalsifikasyon gösteren nodül. Sağ akciğer üst lobda 8 x 7 mm boyutlarında popcorn kalsifikasyon gösteren nodül saptandı.	Mediastende ve sağ hiler bölgede lenfadenopati ve lenf nodları görülür, en büyüğü subkarnal bölgede yer alır ve kısa çapı 10 mm'dir.
ESR (mm/h)	119	32	30	8	5
PPD (mm)	Anerjik	18	15	15	Anerjik
Açlık mide suyu	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi gelişti. ARB (+)	Üreme olmadı ARB (-)	Üreme olmadı ARB (-)	Üreme olmadı ARB (-)	Üreme olmadı ARB (-)
Verilen anti-tüberküloz tedavisi	Levofloksasin, protionamid (durduruldu), etambutol, sikloserin, linezolid, para amino salisilik asit	Moksifloksasin, pirazinamid, sikloserin, linezolid, amikasin	Amikasin, moksifloksasin, pirazinamid, sikloserin, linezolid	Moksifloksasin, pirazinamid, sikloserin, linezolid (durduruldu), para amino salisilik asit, amikasin	Moksifloksasin, pirazinamid, sikloserin, linezolid, amikasin
Tedaviye bağlı yan etkiler	Alerji	Nötropeni	Görülmedi	Nötropeni, hiperürisemi	Görülmedi

Hastanın tedavisiz ve profilaksisiz olarak ilk yıl üç ayda bir, ikinci yıl altı ayda bir kontrastlı düşük doz toraks BT ile takip edilmesine karar verildi. Profilaksi verilmesinin direnci tetikleyebileceği düşünüldü. Diyeti düzenlendi, kalorisi arttırıldı. Ancak toraks BT'de ilerleme oldu, sağ hiler bölgede 11 x 7 mm lenf nodu saptandı. Takiplerinde sağ üst lob apikal nodül geriledi, sağ orta ve alt loblarda 4 mm'den küçük pulmoner nodüller saptandı, dört ay sonraki sedimantasyonda gerileme olmadı. Olgu 3 için ÇİD tüberküloz tedavisinin uygun olduğuna karar verildi.

Dirençli bir tüberküloz olgusuyla temas öyküsü, beslenme bozukluğu, PPD testi pozitifliği ve radyolojik bulgular nedeniyle ÇİD tüberküloz tedavisi önerilmiştir. Annedeki direnç

mekanizmasına dayanarak, Olgu 4 için ÇİD tüberküloz tedavisinin uygun olduğuna karar verildi.

Dirençli bir tüberküloz olgusuyla temas öyküsü, sedimantasyon pozitifliği ve radyolojik bulgular nedeniyle ÇİD tüberküloz tedavisi önerildi. Teyzedeki direnç mekanizmasına dayanarak, olgu 5 için ÇİD tüberküloz tedavisinin uygun olduğuna karar verildi.

Odyometrik takip, görsel muayeneler, elektrokardiyografi (EKG), kan şekeri düzeyi, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyonları düzenli olarak izlendi. İndeks olgu, altı ayı yatarak olmak üzere toplam 23 ay tedavi gördü. İki hastada linezolidde bağlı nötropeni gözlemlendi ve linezolid dozu %30 oranında azaltıldı.

Her iki hastada da nötropeni 39. günde gelişmiştir. Bu değişikliği takiben, olgu 2'de nötropeni düzelmiş ve linezolid ile tedaviye devam edilmiştir. Olgu 4'te iyileşme olmadığından linezolid kesildi ve para-amino salisilik ile tedaviye başlandı ve ardından nötropeni düzeldi. Hiperürisemi allopurinol tedavisi ile kontrol altına alındı.

Tartışma

İTP genellikle ölümcül kanamalara yol açabilen otoimmün bir hastalıktır. Ayrıca, enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan durumlar da İTP'yi tetikleyebilir. Tüberkülozla ilişkili İTP literatürde nadiren sunulmuştur. Weber ve arkadaşları, tüberküloz lenfadenit nedeniyle İTP tanısı alan ve hipermenore ve peteşi semptomlarıyla başvuran 22 yaşında bir olgu tanımlamışlardır. Bu olguda trombositopeninin düzelmesi ancak tüberküloz tedavisiyle mümkün olmuş ve bu sürenin bazı olgularda iki gün, bazılarında ise üç ay sürdüğü belirtilmiştir (5). Bizim olgumuzda ise üç gün içinde hızlı bir düzelmeye gözlenmiştir. Trombosit replasmanı sonrası trombosit yıkımı devam etmiyorsa, özellikle endemik bölgelerde kanama, transfüzyon ve immüsupresyon risklerine karşı erken tanı ve tedavi için tüberküloz trombositopeni nedeni olarak düşünülmelidir (5). İTP'nin tüberküloza sekonder geliştiği anlaşılmıştır. Bu olgu, tüberkülozun aslında nasıl sessizce ilerleyebileceğini göstermektedir.

Sonuç

Çocuklarda TB semptomlarının spesifik olmaması, mikrobiyolojik testlerin zorluğu ve tanısal testlerin düşük duyarlılığı nedeniyle tanı ve tedavi gecikebilir. ÇİD-TB olan bir yetişkinle teması olduğu bilinen çocuklarda, kültürde izoniazid ve rifampisin direnci saptanmasa bile ÇİD-TB düşünülmelidir. ÇİD-TB tedavisi, hastanede gözetim altında uygulanan biri parenteral ve biri kinolon olmak üzere en az beş ilacı içermelidir. Yan etkiler için yakın izleme gereklidir. İştme kaybı, vestibüler ve renal toksisite, gastrointestinal bozukluklar, hepatotoksisite, nörotoksisite, endokrin etkiler, hipoglisemi, hipokalemi, hipotiroidizm, miyelosupresyon, periferik nöropati, optik nöropati, baş ağrısı, baş dönmesi, titreme, uyuşukluk, sinirlilik, uyku sorunları, kabuslar, konvülsiyonlar, psikoz, depresyon, intihar girişimi, kulak çınlaması, huzursuzluk, senkop, cilt reaksiyonları ve QT uzaması görülebilir (1,2).

Çocuk hastalarda ÇİD-TB'nin yönetimi sabır ve özveri gerektiren bir süreçtir. Çocuklarda DSÖ kılavuzlarına göre onaylanmış ikinci basamak ilaçların kullanımı, yaşamı tehdit eden ÇİD-TB'yi tedavi etmek için gereklidir, ancak doza ve süreye bağlı ilaç yan etkilerini hızlı bir şekilde tanımak için dikkatli izleme gereklidir.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - EK, BP, ZE; Tasarım - EK, BP; Denetleme - EK, BP, EEE, DY; Kaynaklar- Tüm yazarlar; Veri toplanması ve/veya işlemesi - EK, BP, AB, SA, SY; Analiz ve/veya yorum - EK, BP, SA, DY, SY; Literatür taraması - BP, SA, SY; Yazıyı yazan - ZE, AB, EK, BP, DY; Eleştirel inceleme - EK, BP, YG, EEE, AB.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. T.C. Sağlık Bakanlığı. *Tuberculosis diagnosis and treatment guide, 2019. Available from: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/tuberkuloz_db/haberler/Tuberkuloz_Tani_Ve_Tedavi_Rehberi_/Tuberkuloz_Tani_ve_Tedavi_Rehberi.pdf (Accessed date: 11.03.2022).*
2. World Health Organization. (2022). *WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents.*
3. Jenkins HE, Yuen CM, Rodriguez CA, Nathavitharana, R.R, McLaughlin, MM, Donald P, et al. *Mortality in children diagnosed with tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2016;17(3):285-95. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30474-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30474-1)*
4. McAnaw SE, Hesseling AC, Seddon JA, Dooley KE, Garcia-Prats AJ, Kim S, et al. *Pediatric multidrug-resistant tuberculosis clinical trials: Challenges and opportunities. Int J Infect Dis 2017;56:194-9. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2016.11.423>*
5. Weber, SF, B elard S, Rai S, Reddy R, Belurkar S, Saravu K. *Immune thrombocytopenia secondary to tuberculosis: A case and review of literature. Int J Tuberc Lung Dis 2017;21(4):466-70. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0515>*