


Eşzamanlı Bruselloz ve Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi: Bir Olgu Sunumu

Concurrent Brucellosis and Crimean-Congo Haemorrhagic Fever: A Case Report

Seyit Ali Büyüktuna¹ , Caner Öksüz¹ , Mürşit Hasbek² 

¹Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

²Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

Özet

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA)'nin birçok enfeksiyon hastalığıyla benzer klinik özellikler gösterdiği iyi bilinmektedir. Hastalığın görüldüğü endemik bölgelerde ayırıcı tanıda enfeksiyöz nedenler arasında bruselloz, leptospiroz, Q ateşi ve diğer viral kanamalı ateşler mutlaka düşünülmelidir. Bu yazıda ateş, yaygın vücut ağrıları, halsizlik, kas ve eklem ağrısı, ciltte ekimotik lezyon nedeniyle hastanemize başvuran 54 yaşında bir erkek hasta sunuldu. Ayırt edilmesi zor olan ve birbirine benzeyen semptomlarla ortaya çıkabilen KKKA ve bruselloz birlikteliğinin tanınış güçlüğü irdelenmiştir.

Klimik Dergisi 2019; 32(3): 338-40.

Anahtar Sözcükler: Kırım-Kongo kanamalı ateşi virusu, bruselloz.

Abstract

It has been well known that Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) has similar clinical characteristics with many infectious diseases. Brucellosis, leptospirosis, Q fever and other viral haemorrhagic fevers should be definitely considered in the differential diagnosis of CCHF in the endemic areas. This report presents a 54-year-old male who applied to our clinic with fever, diffuse body aches, myalgia, arthralgia and ecchymosis. The purpose of this paper is to emphasize the difficulty in diagnosing of concurrent CCHF and brucellosis, two infectious diseases that show similar symptoms making them hard to distinguish.

Klimik Dergisi 2019; 32(3): 338-40.

Key Words: Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, brucellosis.

Giriş

Bruselloz en yaygın zoonotik hastalıklar arasında yer almaktadır. İnsanlarda görülen brusellozun klinik görünümü hafif ateşli hastalıktan ciddi multisistem tutulumuna kadar değişmektedir (1). Tüm sistem ve organların etkilenmesi genellikle tanınış zorluklar yaratır. Bruselloz akut veya kronik olabilir. Tanıda enfeksiyona yanıt olarak ortaya çıkan antikorların saptanması temelinde serolojik testler kullanılmaktadır. Tanı için altın standard *Brucella* cinsi bakterilerin kan kültürü veya kemik iliği kültüründe üretilmesidir (2,3).

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), yüksek ateş, karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopeniyle seyreden zoonotik bir hastalıktır. Klinik seyri birçok hastalıkla benzerlik gösterir. Ayırıcı tanıda enfeksiyöz nedenler arasında bruselloz, leptospiroz, riketsiyoz, Q ateşi

ya da diğer viral kanamalı ateşler düşünülmelidir (4). KKKA'nın kesin tanısı esas olarak KKKA virusu (KKKAV) izolasyonu, antijen testleri, serolojik testler, moleküler tanı yöntemleri gibi laboratuvar testlerine dayanmaktadır (5). Her iki zoonotik hastalıktan etkilenen vakaların büyük çoğunluğu tarım ve/veya hayvancılıkla uğraşmaktadır. Coğrafi olarak bölgemiz hem bruselloz hem de KKKA için endemik bir bölgedir. Klinik benzerlikleri ve özgül belirti ve bulguları olmadığı için bu iki hastalığın ayırıcı tanıları zordur.

Bu yazıda, aynı hastada altın standard tanı yöntemleri olarak bruselloz için kan kültürü ve KKKA için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) testiyle KKKAV RNA pozitif bulunmuş; böylece ayırıcı tanıda düşünülen iki farklı zoonoz olarak bruselloz ve KKKA'nın birlikteliği gösterilmiştir.

ORCID iDs of the authors: S.A.B. 0000-00001-6518-7361; C.Ö. 0000-0002-3944-4608; M.H. 0000-0002-5217-8607

Cite this article as: Büyüktuna SA, Öksüz C, Hasbek M. [Concurrent brucellosis and Crimean-Congo haemorrhagic fever: a case report]. *Klimik Derg.* 2019; 32(3): 338-40. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Seyit Ali Büyüktuna, Cumhuriyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

E-posta/E-mail: alibuyuktuna@gmail.com

(Geliş / Received: 18 Aralık / December 2018; Kabul / Accepted: 21 Ağustos / August 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.86

Olgu

Ellİ dört yaşında erkek hasta, yaklaşık dört gün önce başlayan üşüme ve titremenin eşlik ettiği ateş yakınmasıyla başvurdu. Hastada ateşle birlikte yaygın vücut ağrısı, halsizlik, kas ve eklem ağrısı vardı. Şikayetlerinin başlamasından iki gün önce, sağ uyluk dış tarafında kene tutunması öyküsü vardı. Keneyi fark ettiği gün korunmasız olarak kendisinin çıkardığı öğrenildi. Özgeçmişinde tarım ve büyükbaş hayvancılıkla uğraştığı, beslediği hayvanlarda kanıtlanmış bruselloz tanısı ve abortus öyküsünün olmadığı, hayvanların salgı ve sekresyonlarına teması olduğu, çiğ süt ve süt ürünleri tüketmediği, aile fertlerinde bruselloz olmadığı öğrenildi. Başvuru muayenesinde; genel durumu iyi, şuur açık, oryante ve koopere idi. Vücut sıcaklığı 37.8°C, tansiyon arteriyel 110/60 mm/Hg, nabız sayısı 96/dakika, solunum sayısı 22/dakika idi. Sistem muayenesinde malar raşı ve gözlerde konjonktiviti mevcuttu. Hastanın sol ön kolunda, yaklaşık 6x6 cm boyutlarında ekimotik görünüm vardı. Batın rahat, hassasiyet yoktu. Traube alanı kapalı olarak değerlendirildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Yapılan biyokimyasal tetkiklerinde kan üre azotu 35 mg/dl, albümin 3.21 gr/dl, amilaz 116 Ü/lt, alanin aminotransferaz (ALT) 58 Ü/lt, aspartat aminotransferaz (AST) 115 Ü/lt, laktat dehidrogenaz (LDH) 587 Ü/lt, kalsiyum 7.10 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 30 mm/saat ve C-reaktif protein 79.7 mg/lt olarak saptandı. Lökosit sayısı 5280/mm³, hemoglobin 12.9 gr/dl, hematokrit %37.2, trombosit 13 000/mm³ idi. Protrombin zamanı (PZ) 15.3 saniye, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTZ) 37.1 saniye, D-dimer 14 595 ng/ml, "international normalized ratio" (INR) 1.34 olarak saptandı. Hastanın yatış gününe göre laboratuvar değerleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Olgu kene tutunması öyküsünün olması ve mevcut klinik ve laboratuvar bulguları nedeniyle hasta KKKA ön tanısıyla kliniğimize yatırıldı. Hastalığın şiddeti, Bakır ve arkadaşları

(6)'nın yapmış olduğu ağırlık skoruna göre orta düzeydeydi. Hastaya ribavirinsiz destek tedavisi başlandı.

Ayırıcı tanı için insan immün yetmezlik virusu, hepatit B virusu, hepatit C virusu, Epstein-Barr virusu, sitomegalovirus ve *Brucella* infeksiyonu yönünden serolojik incelemeler yapıldı. Hastanın yatışının ikinci gününde *Brucella* tüp aglütinasyon testi 1/320 titrede pozitif olarak sonuçlandı. KKKA tanısının doğrulanması amacıyla serum örneğinin gönderildiği Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları ve Biyolojik Ürünler Dairesi Başkanlığı Laboratuvarı'ndan beşinci günde ters transkripsiyon polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR) testiyle araştırılan KKKAV RNA pozitif olarak bildirildi. Günlük olarak kontrol edilen renogram, biyokimya ve koagülasyon parametrelerine göre toplam 10 ünite aferez trombosit ve üç ünite taze donmuş plazma verildi. Yatışının yedinci günü üreme sinyali veren kan kültürü şişesinden %5 koyun kanlı agara yapılan pasajda üretilen bakteri, matriksle desteklenmiş lazer dezorpsiyon iyonizasyon uçuş zamanı kütle spektrometrisi (MALDI-TOF MS) temelli IVD MALDI Biotyper 2.3 (Bruker Daltonik GmbH, Bremen, Almanya) cihazında, >2 skorla *Brucella* species olarak tanımlandı. Hastaya 600 mg/gün rifampisin ve 200 mg/gün doksisisiklin tedavisi başlandı. Endokardit açısından ekokardiyografi, olası batın içi apse yönünden batın ultrasonografisi çekilen hastada organ tutulumu saptanmadı. Ayrıca diskrit yönünden değerlendirilen olguda vertebral tutulum saptanmadı. Hastaneye yatışının on üçüncü, bruselloz tedavisinin altıncı gününde hastanın ateşi geriledi. Hastaneye yatışının 16. gününde genel durumu düzelen ve şikayetleri kalmayan hasta trombosit değeri 197 000/mm³, protrombin zamanı 10.9 saniye, INR 0.95, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 26.9 saniye, ALT 68 Ü/lt ve AST 36 Ü/lt olması üzerine, bruselloz tedavisi altı haftaya tamamlanmak üzere taburcu edildi. Tedavisi altı haftaya tamamlanan hastanın kontrollerinde herhangi bir komplikasyon gelişmedi.

Tablo 1. Yatış Gününe Göre Laboratuvar Değerleri

Parametreler	Günler					
	1	2	3	5	7	16
Lökosit sayısı (/mm ³)	5280	5360	3690	2970	2600	2240
Trombosit sayısı (/mm ³)	13 000	11 000	9000	13000	29 000	197 000
Hemoglobin (gr/dl)	12.9	13.1	13.1	11.4	10.8	10.8
ALT (Ü/lt)	58	78	102	239	519	68
AST (Ü/lt)	115	243	358	747	1435	36
LDH (Ü/lt)	587	1513	1423	2134	1880	324
CK (Ü/lt)	832	934	1238	2361	1568	71
PZ (saniye)	15.3	13.7	13.3	12.5	13.1	10.9
INR	1.34	1.2	1.16	1.09	1.14	0.95
aPTZ (saniye)	37.1	50.6	49.9	53.2	40.8	26.9
D-dimer (µg/lt)	14595	45211	4191	647	584	213
Fibrinojen (mg/dl)	263	224	203	197	282	394

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, LDH: laktat dehidrogenaz, CK: kreatin kinaz, PZ: protrombin zamanı, INR: international normalized ratio, aPTZ: aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

İrdeleme

Bruselloz ve KKKA benzer klinik özelliklere sahip olması nedeniyle ayırıcı tanıda çoğu zaman klinisyen için tanısal zorluk oluşturmaktadır (7). Bilindiği üzere *Brucella* cinsi bakteriler hem hayvanlarda hem de insanlarda hastalık oluşturunca, KKKAV sadece yenidoğan fareler ve insanlarda hastalık yapmaktadır (8,9). Bölgemizde KKKA mevsimsel özellik göstermektedir. Tüm mevsim boyunca görülebilen brusellozla Nisan-Eylül dönemlerinde görülen KKKA ayırıcı tanıda düşünüldüğü kadar, risk gruplarında birliktelik açısından da mutlaka değerlendirilmelidir.

Bruselloz insanlarda belirti ve bulguları spesifik olması nedeniyle birçok hastalıkla karışabilmektedir. Hastalığın klinik seyri sırasında anemi, lökopeni, trombositopeni ve pıhtılaşma bozuklukları gibi hematolojik değişiklikler sık görülmektedir. Hastalık seyri sırasında ağır trombositopeni ve pıhtılaşma bozukluklarına bağlı ciltte purpura veya kanama görülebilmektedir (10). Benzer şekilde KKKA'da ateş, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve myalji gibi nonspesifik belirti ve bulgular mevcuttur. Mikrovasküler instabilite ve hemostazın bozulması, KKKA'nın en önemli özelliğidir. Hastalığın seyri sırasında görülen trombositopeni önemli ve değişmez bir bulgudur. Beraberinde lökopeni, karaciğer enzimlerinde yükseklik ve pıhtılaşma bozuklukları görülmektedir (9).

Olgumuzda, kene tutunması öyküsünün olması, yüksek ateş, yaygın vücut ağrısı, karaciğer enzim testlerinde yükseklik, koagülasyon parametrelerinde hafif bozulma, LDH yüksekliği ve trombositopeni saptanması nedeniyle başlangıç tanısı KKKA olarak düşünüldü. KKKAV RNA saptanması için istenen RT-PCR testi sonuçlanıncaya kadar olan dönemde, öyküsünde hastanın büyükbaş hayvancılık yapması ve hayvanların salgılarıyla teması olması nedeniyle bölgemizde epidemiyolojik öneme sahip bruselloz açısından da tetkik edildi. *Brucella* tüp aglütinasyon testi 1/320 olarak sonuçlandı ve kan kültüründe *Brucella* üremesi oldu.

Bruselloz ve KKKA hastalığının birlikte seyrettiği olgular-daki klinik seyirle ilgili fazla veri olmamakla birlikte daha çok olgu bildirimini şeklinde yayınlar mevcuttur. KKKAV'nin tek başına oluşturduğu klinik tablolar asemptomatik formdan masif kanama ve ölüme kadar gidebilen ağır klinik tablolara kadar geniş bir yelpazede görülebilmektedir. Bu nedenle hastalığın tanınması, izlenmesi ve klinik seyrinin tahmin edilmesinde güçlükler söz konusu olabilmektedir (11). Duygu ve arkadaşları (12) KKKA için PCR testi pozitif olan 120 hastadan beşinde, "rose" Bengal lam ve standard tüp aglütinasyon testi pozitifliği saptamaları nedeniyle bu durumu koinfeksiyon olarak değerlendirmişlerdir. *Brucella* antikorları saptanan bu hastaların beşinde trombositopeni mevcutken, dört hastanın da karaciğer enzimlerinde yükseklik saptamışlardır. Bruselloz ve KKKA birlikteliğiyle ilgili en geniş vaka serisi olan bu çalışmada, KKKA açısından negatif olarak saptanan bruselloz olgularıyla bruselloz-KKKA koinfeksiyonu olan olgular arasında laboratuvar parametreleri arasında benzerlik olduğu görülmektedir.

Olgumuzda bakteriyemi olması nedeniyle ön planda, eşlik eden akut bruselloz gibi düşünülmüş ve kan kültürü pozitifliğinin hastalık aktivitesini göstermesi açısından iyi bir kanıt olması nedeniyle bruselloz tedavisi başlanmıştır. Ülke-

mizden Karakeçili ve arkadaşları (13)'nin bildirmiş olduğu bir olgu sunumunda ateş, splenomegali, bisitopeni ve karaciğer enzimlerinde yükseklikle başvuran hastada ön tanı olarak KKKA düşünülmüştür. Farklı olarak kene tutunması öyküsü olmayan hastanın detaylı öykü sorgulamasında iştahsızlık, terleme, eklem ağrıları ve aralıklı ateş şikayetlerinin olduğu öğrenilmiş, bruselloz açısından yapılan tetkiklerinde *Brucella* "rose" Bengal, tüp aglütinasyonu (1/160 titre) ve Coombs serumu eklenmiş immün yakalama (1/320 titre) testleri pozitif bulunmuştur. Etkenin kan kültüründe üretilmediği bildirilmiştir.

Literatür incelendiğinde bizim olgumuz, KKKA tanısının PCR testi pozitifliğiyle ve bruselloz tanısının ise kan kültürüyle doğrulandığı ilk olgudur. Bu olgunun, ülkemizde endemik olan ve ayırıcı tanıda düşünülen iki farklı zoonotik hastalığın birlikte görülebileceğini göstermesi ve altın standard tanı yöntemleriyle tanı alması bakımından dikkat çekici olduğunu düşünmekteyiz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Ulu-Kılıç A, Metan G, Alp E Clinical presentations and diagnosis of brucellosis. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2013; 8(1): 34-41. [CrossRef]
2. Galińska EM, Zagórski J. Brucellosis in humans--etiology, diagnostics, clinical forms. *Ann Agric Environ Med.* 2013; 20(2): 233-8.
3. Zheng R, Xie S, Lu X, et al. A systematic review and meta-analysis of epidemiology and clinical manifestations of human brucellosis in China. *Biomed Res Int.* 2018; 2018: 5712920. [CrossRef]
4. Tanyel E, Sunbul M, Fletcher TE, Leblebicioğlu H. Aetiology of PCR negative suspected Crimean-Congo hemorrhagic fever cases in an endemic area. *Pathog Glob Health.* 2016; 110(4-5): 173-7. [CrossRef]
5. Vanhomwegen J, Alves MJ, Zupanc TA, et al. Diagnostic assays for Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(12): 1958-65. [CrossRef]
6. Bakır M, Gözel MG, Köksal I, et al. Validation of a severity grading score (SGS) system for predicting the course of disease and mortality in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34(2): 325-30. [CrossRef]
7. Öztürk DB, Gürbüz Y, Tütüncü EE, Kuşçu F, Şencan İ. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ayırıcı tanısı: altı olgu. *Flora.* 2010; 15(2): 90-4.
8. Günal Ö, Bahadır-Ülger FE, Barut Ş, Ülger A. Osteoartiküler bruselloz. *Klimik Derg.* 2011; 24(2): 76-81. [CrossRef]
9. Ergönül Ö. Crimean- Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6(4): 203-14. [CrossRef]
10. Alp E, Doğanay M. Bruselloz. In: Topçu AW, Söyletir. G, Doğanay M, eds. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi.* 4. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2017: 863-72.
11. Ergönül Ö. Kırım-Kongo kanamalı ateşi tedavisi ve ribavirin kullanımı. *Klimik Derg.* 2016; 29(1): 2-9. [CrossRef]
12. Duygu F, Sarı T, Kaya T, Bulut N. Brucellosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Arthropod Borne Dis.* 2017; 11(4): 463-68.
13. Karakeçili F, Çıkman A, Akın H, Gülhan B, Özçiçek A. Endemik bir bölgede bruselloz ve Kırım Kongo kanamalı ateşi koinfeksiyonu olgusu. *Mikrobiyol Bül.* 2016; 50(2): 322-7. [CrossRef]