

## Dört Marsilya Humması Olgusu

Ali Mert<sup>1</sup>, Fehmi Tabak<sup>1</sup>, Ali Dumankar<sup>1</sup>, Cafer Eroğlu<sup>2</sup>, Recep Öztürk<sup>2</sup>, Yıldırım Aktuğlu<sup>1</sup>

**Özet:** Marsilya humması (MH), *Rickettsia conorii* ile oluşan akut ateşli bir infeksiyon hastalığıdır. Kene tutunma yerinde tache noire diye adlandırılan bir deri lezyonu ile nitelenir. Akdeniz ülkelerinde MN'ye endemik olarak rastlanmaktadır. Ulaşabildiğimiz literatürde ülkemizde *R. conorii*'ye özgü antikorların saptandığı MH olgu bildirilerine rastlayamadık. Çalışmamızda titre özgü antikorların saptandığı dört MH olgusu sunuldu. Olgularda (hepsi erkek, yaş sınırları 31-70) tanı, klinik belirti ve bulgular ve serolojik testlerle (Weil-Felix ve indirekt fluoresan antikor testi) konuldu. Hastalarda ateş (4/4), makülopapüller döküntü (4/4), baş ağrısı (3/4), kas ağrısı (3/4), artralji (3/4), "tache noire" (2/4), anemi (2/4), lökositoz (2/4), hipertransaminazemi (3/4), eritrosit sedimentasyon hızı artışı (4/4), alkalen fosfataz yükselmesi (2/4) ve CPK yükselmesine (1/4) rastlandı. Bir olguya tetrasiklin (3 gr/gün, oral, 10 gün), diğerlerine doksisisiklin (200 mg/gün, oral, 10 gün) verildi ve üç gün içinde yanıt alındı. Sonuç olarak MH ülkemizde görülmektedir. İlkbahar, yaz ve sonbaharda ateş, baş/kas ağrısı ve makülopapüller döküntü ile başvuran her olguda bu hastalığın da düşünülmesi uygundur.

**Anahtar Sözcükler:** *Rickettsia conorii*, Weil-Felix testi, IFA testi.

**Summary:** Mediterranean spotted fever. A report of four cases. Mediterranean spotted fever (MSF) is a mild to moderately severe acute febrile disease caused by *Rickettsia conorii*. It is characterized by a primary lesion (tache noire) at the site of tick attachment. MSF is an endemic disease in Mediterranean countries. The literature on MSF in our country has been reviewed, but it could not be found any MSF that was diagnosed by specific antibodies presented in this report. Four patients (all male, between 31 and 60 years old) were diagnosed according to clinical and serologic findings (Weil-Felix and indirect fluorescent antibody test), fever (4/4), rash (4/4), headache (3/4), myalgias (3/4), arthralgias (3/4), "tache noire" (2/4), anemia (2/4), leukocytosis (2/4), hypertransaminasemia (3/4), elevated erythrocyte sedimentation rate (4/4), elevated alkaline phosphatase (2/4) and elevated CPK (1/4) levels were determined. One patient was treated with tetracycline (3 gr/d, PO, 10 days) and the other patients were treated with doxycycline (200 mg/d, PO, 10 days), all became afebrile within three days. In conclusion, MSF has been seen in our country. This disease must be considered in every case who has fever, headache, arthralgias, myalgias and maculopapular rash in spring, summer and autumn.

**Key Words :** *Rickettsia conorii*, Weil-Felix test, IFA test.

### Giriş

Rickettsiyoz, *Rickettsiaceae* ailesinde bulunan *Rickettsia*, *Coxiella*, *Rochalimaea* ve *Ehrlichia* cinsleriyle oluşan Gram-negatif, zorunlu hücre içi bakteriyel bir infeksiyon hastalığıdır (1,2). Marsilya humması (MH), *Rickettsia conorii* cinsinde yer alan *R. conorii* ile oluşmaktadır ve ilk olarak Conor ve Bruch tarafından 1909'da tanımlanmıştır (1).

Gerek 1925-1970 yılları arasında Sağlık Bakanlığı'na bildirilmiş toplam 20 484 tífüs olgusu (1925'te 333 iken en yüksek 1943'te 4142 olmak üzere en son 1970'te 1 olgu olarak) (3), gerek 1930 yılından bu yana yapılan çeşitli olgu bildirimleri (4-9), gerekse seroepidemiolojik çalışmalar (10-11) ülkemizde rickettsiyoz ve özellikle MH'nın varlığını göstermektedir.

Yaptığımız taramalarda 1993 yılında bildirdiğimiz (7), MH dışında titre özgü antikorların çalışıldığı olgu bildirimlerini rastlayamadık. Çalışmamızda *R. conorii*'ye özgü antikorların saptandığı dört MH olgusu, ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsiminde ateş ve makülopapüller döküntüleriyle başvuran hastalarda bu hastalığın da düşünülmesi gerektiğine dikkati çekmek amacıyla sunulmuştur.

### Olgular

**Olgu 1.** Muğla, Fethiye'de yat teknisyeni olarak çalışan ve

- (1) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul
- (2) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

köpeğinde kenelerin bulunduğunu bildiren 38 yaşındaki erkek hasta, 10 gün önce başlayan ensesinin sağ yanında ağrılı, siyah, deriden kabarık bir yara ve altında lenf bezi büyümesine uyan şişlik, sekiz gündür süren her gün titremenin eşlik ettiği 40°C'ye çıkan ateş, baş ve kas ağrıları, altı gündür süren gövdeden başlayıp üst ve alt ekstremitelere yayılan ve pembe-kırmızı renkli deri döküntüleri yakınmalarıyla Mayıs 1993'te yatırıldı. Hastada 39.3 °C-ateş, konjonktivit, ensenin sağ tarafında ortası siyah, etrafı hiperemik, yaklaşık 5 mm çapında kara lekeye (tache noire) uyan lezyon saptandı. Ayrıca hastanın tüm vücudunda, saçlı derisinde, avuçlarında, tabanlarında ve ağız içinde makülopapüller; diz altı bölgelerinde ise peteşiyal döküntüler ile birlikte 5 cm hepatomegalisi vardı. Hematokrit % 42, lökosit 13 500/mm<sup>3</sup>, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 40 mm/saat ve CRP 4 pozitif (+) bulundu. AST 175 Ü/lit, ALT 154 Ü/lit, alkalen fosfataz 144 Ü/lit (N:45-132), LDH 918 Ü/lit (N:200-450), CPK 469 U/lit (N:27-330), total bilirübin 0.9 mg/dl idi. Serolojik çalışmalarda, Weil-Felix reaksiyonu *Proteus OX2* ve *Proteus OX19* antijenleri ile 1/400; Almanyada'ki Dr. Schubach Laboratuvarında araştırılan *R. conorii*'ye karşı özgül antikorlar ise IFA ile 1/20 (normali negatif) titrede pozitif sonuç verdi. Peteşiyal döküntülerden yapılan "punch" biyopsisinin histopatolojik incelemesinde mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. Hastaya tedavi olarak 10 gün süreyle tetrasiklin (3 gr/gün, PO) verildi. Ateş, sağaltımın ilk gününde düştü; karaciğer fonksiyon testleri ise yedi günde normale döndü.

Tablo 1. Olgularımızın Demografik, Klinik ve Laboratuvar Verileri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Yaş/Cins	38/E	70/E	31/E	39/E
Hastalandığı ay	Mayıs	Ağustos	Temmuz	Ağustos
Memleketi ve mesleği	Fethiye Yat teknisyeni	Şarköy Tavuk yetiştiricisi	Çatalca Çiftçi	İstanbul Çiftçi
Kene ısırığı öyküsü	Köpeğinde	-	+	-
Ateş	+	+	+	+
Baş/kas ağrısı	+	-	+	+
Artralji	-	+	+	+
Kara leke	+	-	-	+
Konjonktivit	+	-	-	-
Makülopapüler döküntü	+	+	+	+
Peteşiyal döküntü	+	-	-	-
Hepatomegali	+	-	-	-
Lökosit sayısı (/mm <sup>3</sup> )	13 500	10 000	11 000	N
ESH (mm/saat)	40	95	42	55
CRP	++++	++	++	++++
AST (U/l)	154	123	N	87
Alkalen fosfataz (N:45-132 U/l)	144	406	N	N
LDH (N:200-450 U/l)	918	558	N	697
CPK (N:27-330 U/l)	469	N	N	N
Tedavi	Tetrasiklin	Doksisisiklin	Doksisisiklin	Doksisisiklin
Klinik yanıt	+	+	+	+

**Olgu 2.** Tekirdağ, Şarköy'de tavuk yetiştiriciliği ile uğraşan 70 yaşındaki avukat hasta, yedi gündür süren üşüme ve titremeye 40°C'ye kadar yükselen ateş, halsizlik ve artralji, beş gündür süren ekstremitelerinde ve gövdede döküntü yakınmalarıyla Ağustos 1993'te yatırıldı. Özgeçmişinde 13 yıllık oral antidiyabetik ile regüle tip 2 diabetes mellitus bildiriyordu. Ateş 39.9 °C, nabız 84/dakika idi; tonsiller ve farinkste hiperemi, ekstremitelerde ve gövdede makülopapüler döküntüler saptandı. Hematokrit % 34 (anemi, kronik hastalık anemisine uymaktaydı), lökosit 10 000/mm<sup>3</sup> (% 22 çomak, % 70 polimorfonükleer, % 8 lenfosit), trombosit 164 000/mm<sup>3</sup>, ESH 95 mm/saat ve CRP 2 pozitif (+) bulundu. Üre 156 mg/dl, kreatinin 5.2 mg/dl, kreatinin klirensi 29 ml/dakika, açlık kan şekeri 200 mg/dl, AST 91 U/l, ALT 123 U/l, alkalen fosfataz 406 U/l (N:64-306), LDH 558 U/l (N:225-450), CPK 224 U/l (N:27-330), total bilirübin 0.4 mg/dl idi. Serolojik çalışmalarda, iki hafta arayla tekrarlanan Weil-Felix deneyi *Proteus OX2* antijeni ile birincide 1/400, *Proteus OX19* ile birincide 1/100, ikincide ise 1/400 titrede pozitif sonuç verdi. Etkeni özgü çalışma Almanya'daki Dr. Schübach laboratuvarında IFA ile 1/40 (normali negatif) titrede pozitif sonuç verdi. Hastaya 10 gün doksisisiklin (200 mg/gün, PO) verildi. Ateş, sağaltımın üçüncü gününde düştü; döküntüler ise yedi günde geriledi.

**Olgu 3.** İstanbul, Çatalca'da çiftçilik yapan 31 yaşındaki erkek hasta, 16 gün önce sol kulak memesi önünde kene ısırmasından altı gün sonra ısırık yerinde başlayan ağrı ve şişlik, yedi gündür süren ateş, myalji ve artralji, dört gündür süren gövdede ve ekstremitelerde döküntü yakınmalarıyla Temmuz 1995'te yatırıldı. Bu yakınmalar nedeniyle gittiği doktorlar tarafından lin-komisin, sulbaktam/ampisilin verildiği ve fayda görmediği öğrenildi. 38°C ateş, tonsiller ve farinkste hiperemi, ekstremitelerde, boyunda ve tüm vücutta makülo-papiller döküntüler saptandı. Hematokrit % 37 (anemi, kronik hastalık anemisine uymaktaydı), lökosit 11 000/mm<sup>3</sup> (% 30 çomak, % 46 polimorfonükleer, % 24 lenfosit), trombosit 247 000/mm<sup>3</sup>, ESH 42 mm/saat ve CRP 2 pozitif (+) bulundu. Kan biyokimyasında bir özellik yoktu. Serolojik çalışmalarda, iki hafta arayla tekrarlanan Weil-Felix deneyi *Proteus OX2* antijeni ile birincide 1/200 titrede po-

zitif sonuç verdi. Etkeni özgü çalışma kendi laboratuvarımızda yapıldı ve IFA ile 1/60 (normali ≤1/20) titrede pozitif sonuç verdi. Hastaya 10 gün doksisisiklin (200 mg/gün, PO) verildi. Ateş, sağaltımın ilk gününde düştü; döküntüler ise altı günde geriledi.

**Olgu 4.** İstanbul'da yaşayan 39 yaşındaki erkek hasta, 10 gün önce ortaya çıkan sağ ayak bileği dış yüz üst bölümünde deriden kabarık, ağrılı, siyah bir yara, yedi gündür akşamları üşüme ve titremeye 40°C'ye kadar yükselen ateş, dört gün önce ön kollarda başlayan tüm vücuduna yayılan deri döküntüleri yakınmalarıyla Ağustos 1995'te yatırıldı. 39°C ateş, sağ ayak bileği dış üst bölümünde deriden kabarık ortası siyah, 5x5 mm boyutlarında kara lekeye (tache noire) uyan bir lezyon, yüz ve ağız içi mukozası dışında el ve ayak tabanlarını da içine alan tüm vücutta yaygın makülopapüler döküntü saptandı. Hemogram normal, ESH 55 mm/saat, CRP 4 pozitif (+) idi. AST 56 U/l, ALT 87 U/l, LDH 697 U/l (N:299-450) bulundu. Serolojik çalışmalarda, Weil-Felix deneyi negatif bulundu ve tekrarlanamadı. Etkeni özgü çalışma kendi laboratuvarımızda yapıldı ve *R.conorii* IFA ile 1/160 (normali ≤1/20) titrede pozitif sonuç verdi. Peteşiyal döküntülerden yapılan "punch" biyopsisinin histopatolojik incelemesinde dermis damar endotelinde şişkin görünüm ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü. Hastaya 10 gün doksisisiklin (200 mg/gün, PO) verildi. Ateş, sağaltımın ilk gününde düştü; döküntüler ise beş günde kayboldu.

#### İrdeleme

MH'de görülen klinik belirti ve bulgular ve laboratuvar verileri, ateş (% 100), makülopapüler döküntü (% 97), kara leke (% 72), baş ağrısı (% 56), kas ağrısı (% 36), dispne (% 21), hepatomegali (% 13), meningismus (% 11), peteşi (% 10), stupor (% 10), öksürük (% 10), konjonktivit (% 9), splenomegali (% 6), sarılık (% 2), SGOT yükselmesi (% 39), trombositopeni (% 35), hiponatremi (% 25), myokardit (% 11), üremi (% 6) ve ölümlü (% 2.5) olarak bildirilmektedir (1,7).

*R.conorii*'nin biriktirici ve vektörü *Rhipicephalus sanguineus* olarak bilinen köpek keneleridir ve kenelerde transovaryal olarak sürmekte, insanlara kenelerin ısırmasıyla bulaşmaktadır (1,7). Bu bakteri, köpeklerde hastalık yapmaz. MH, kenelerin en aktif olduğu bahar ve özellikle yaz aylarında görülür. Bulaşma, larva ve nimflerle olduğundan hasta çoğu zaman kene ısırığını fark etmez (1). Olgularımızın dördü de riketsiyoz için riskli grupta bulunuyordu. Hastalarımızdan biri köpeğinde kenelerin olduğunu, diğer bir hastamız ise kene ısırması öyküsü tanımlıyordu. Hastalarımızın başvurduğu aylar Mayıs, Temmuz ve Ağustos idi. Seber ve arkadaşları (6), beş riketsiyoz olgusundan biri dışında tümünün yaz ve sonbahar aylarında başvurduğunu bildirmişlerdir.

MH'de ortalama yedi günlük kuluçka döneminden sonra olguların tümünde birden yükselen ve 40-40.5°C'ye çıkan ateş, ateşle birlikte şiddetli baş ağrısı (% 56), kas ağrısı (% 36) ve oynak ağrısı görülür (1,7). Olgularımızın tümünde 38-39.9°C arasında yer alan ateşe ve üçünde baş, kas ve oynak ağrısına rastlandı. Ülkemizde yayımlanan MH olgularının hepsinde ateş, çoğunda baş, kas ve oynak ağrısı bildirilmiştir (4-9). Olgularımızın demografik, klinik ve laboratuvar verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Olgularımızın Serolojik Sonuçları

	OX2	OX19	IFA
1. Olgu	1/400	1/400	1/20 (N: Negatif)
2. Olgu	1/400	1/100-1/400	1/40 (N: Negatif)
3. Olgu	1/100-1/400	1/50-1/200	1/80 (N <1/20)
4. Olgu	(-)	(-)	1/160 (N <1/20)

Ateşin ilk günlerinde kenelerin ısırma yerinde, karakteristik kara leke, olguların % 47-78'inde görülmektedir (1,7). "Tache noire" olarak da adlandırılan kara leke, ısırık yerinde oluşan, deriden kabarık ve kırmızı renkli, ortası siyah bir kabuk ile kaplı 5 mm boyutlarında bir eskardır. Kara leke, *R. conorii* endoteliti sonucu oluşan epidermo-dermal nekroz ve perivasküler ödemden ileri gelir (1). Olgularımızın ikisinde rastladığımız kara leke, ilk kez 1923'te Olmer ve Pieri tarafından tanımlanmıştır (1,7). Seber ve arkadaşları (6), beş olgudan ikisinde kara leke gördüklerini bildirmişlerdir.

MH'de makülopapüler döküntüler tipik olarak ateşin 3-4. günlerinde ön koldan başlar ve avuçlar ve tabanları da içine alarak tüm vücuda yayılır ve olguların % 67-97'sinde görülür (1,7). Döküntülere hastaların % 79-89'unda avuç ve tabanlarda, % 38'inde yüz ve saçlı deride rastlanır. Bazı olgularda peteşiyal döküntüler (% 10) gelişebilir. Ateş ve döküntüler iki haftada kaybolur. Olgularımızın tümünde makülopapüler, bir olgumuzda da peteşiyal döküntüye rastlandı. İki olguda avuçlarda ve tabanlarda da döküntüler saptandı. Ülkemizde yayımlanan MH olgularının hepsinde döküntüye rastlanmıştır (4-9).

Riketsiyozlarda % 35 oranında rastlanan trombositopeni dışında çoğunlukla hematokrit ve lökosit sayısı normal bulunur (1,12). İkişer olgumuzda normokrom normositer anemiye ve lökositöze rastlandı.

MH'da deri biyopsisinde rastlanan ana histopatolojik tablo lenfositik vaskülitir. Özgül olmamakla birlikte riketsiyoz tanısını akla getirir (7,13). Olgularımızdan ikisinde peteşiyal döküntülerden yapılan "punch" biyopsisinin histopatolojik incelemesinde de mononükleer hücre infiltrasyonu görülmüştür.

Benekli ateş grubunun tanısı, PCR ile riketsiyal DNA amplifikasyonunun yapılması, "tache noire" veya lezyonlardan elde edilen doku biyopsilerinde direkt immünofluoresans ile *R. conorii*'nin gösterilmesi gibi direkt metodların yanı sıra; serolojik yöntemlerle (lateks aglütinasyon, indirekt hemaglütinasyon, kompleman fiksasyon, mikroaglütinasyon, indirekt fluoresan antikor ve Western blot gibi) de konabilmektedir (1,3,4,12).

Epidemiyolojik ve klinik olarak MH düşünülen olgularımızda tanı, serolojik olarak (Weil-Felix deneyi ve IFA ile) doğrulandı (Tablo 2).

MH her zaman selim seyirli değildir ve % 1-6 oranında mortalite bildirilmiştir (1,11). Diabetes mellitus, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı, glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi eksikli-

ği olanlarda ve yaşlılarda mortalite % 33'e çıkabilmektedir (1,11). İkinci olgumuz yaşlı ve diyabetik idi. Olgularımızda ölüm görülmüdü.

Tedavide başarı ile kullanılan ilaçlar doksisisiklin (200 mg/gün), tetrasiklin (25 mg/kg/gün), kloramfenikol (2 gr/gün, oral 7-10 gün), veya siprofloksasin (1.5 gr/gün, oral 5-7 gün)'dür (1). Olgularımızdan birine tetrasiklin (3 gr/gün, oral), diğerlerine doksisisiklin (200 gr/gün, oral, 10 gün) verildi ve tüm olgularda yanıt alındı.

Sonuç olarak MH ülkemizde görülmektedir. İlkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde, ateş, kas ağrısı ve makülopapüler döküntü ile başlayan her olguda mutlaka bu hastalık da akla getirilmelidir.

#### Kaynaklar

1. Saah AJ. Rickettsiosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Fourth ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:1719-52
2. Göral G. Rickettsiac. In: Kılıçturgay K, ed. *Klinik Mikrobiyoloji*. İstanbul: Kara Matbaası, 1993:223-37
3. Eren N, Hamzaoğlu O. *Türkiye'de Bulaşıcı Hastalıklar. Communicable Diseases in Turkey (1925-1993)*. Ankara: Türk Tabipleri Birliği, 1996:80
4. Çelik OŞ. Otokton bir Marsilya lekeli humması. *Türk Tıp Cemiy Mecm* 1937; 6:212-16
5. Sağcı R, Çapçı R. İki fievre boutonneuse vakası ve Rickettsia hastalıklarına methal. *Anadolu Klin* 1940; 2:100-4
6. Seber E, Yaşar AY Çetin BD, Sucu R. Riketsiyoz. Beş vaka bildirisi [Özet]. In: 6. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (15-17 Eylül 1992, Trabzon) Özet Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 1992: 44
7. Tabak F, Dumankar A, Mert A, İnce A, Aktuğlu Y. Marsilya humması. *Klin Gelişim* 1993; 6:2762-4
8. Özgüneş N, Ağaç E, Hallaç E, Dinç E, Aktüre S. Dört riketsiyoz vakası [Özet]. In: *XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (11-15 Nisan 1994, Antalya) Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1994:123
9. Kaymaz AA, Tan H. Bir veteriner hekimde lökositoklastik vaskülit ve reaktif hepatit tablosu ile seyreden riketsiyal infeksiyon şüphesi [Özet]. In: *XXVI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi (11-15 Nisan 1994, Antalya) Özet Kitabı*. İstanbul: Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 1994:124
10. Payzın S, Akan E. Rickettsia prowazekii, R. mooseri, R. conorii, R. burnetti ve neo-riketsiyalara karşı Orta ve Doğu Anadolu halkının kanlarında artuk aglütininer. *Türk Hij Tec Biyol Derg* 1964; 24(1):44-62
11. Vural T, Ergin Ç, Kurşun AE. Antalya yöresinde Rickettsia conorii antikorlarının araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1994; 28:370-4
12. Woodward TE. Rickettsial diseases. In: Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Medicine*. 13th ed. New York: McGraw-Hill, 1994:747-56
13. Dujella J, Morović M, Dzelajica B, Gueric M, Novakovic S. Histopathology and immunopathology of skin biopsy specimens in Mediterranean spotted fever. *Acta Virol* 1991; 35:566-72