

Bir Tularemik Pnömoni Olgusu

A Case of Tularemic Pneumonia

Yunus Gürbüz¹ , Zehra Demirbaş-Gülmez² , Emin Ediz Tütüncü¹ , İrfan Şencan¹ 

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
²Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Tularemia, *Francisella tularensis*'in etken olduğu Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da görülen zoonotik bir hastalıktır. Amerika kıtasında en sık ülseroglandüler form görülürken, ülkemizde su kaynaklı epidemilerden kaynaklanan orofaringeal form daha sık görülmektedir. Bu bildiride su kaynaklı epidemilerde az görülen bir tularemik pnömoni olgusu sunulmuş ve bu konudaki literatür gözden geçirilmiştir. Tulareminin endemik olduğu illerden biri olan Çankırı'nın bir köyünde yaşayan 72 yaşında erkek hasta, pnömoni nedeniyle çeşitli antibiyotikler kullanmasına rağmen klinik düzelleme görülmedi. İdrarda *Legionella pneumophila* serogrup 1 antijeni negatif, serumda *Coxiella burnetii* IgM ve IgG ve *Brucella* aglütinasyon testi negatif bulundu. Tedavi değişikliğine rağmen yüksek ateşin devam etmesi, tularemi için endemik bir bölgeden gelmesi, kaynak suyu içme öyküsünün olması ve son yapılan muayenesinde orofarinks ve tonsiller üzerinde beyaz plakların ortaya çıkması nedeniyle tularemi yönünden test edildi. Kanda tularemi için mikroaglütinasyon testi 1/1280 titrede pozitif, balgamda *F. tularensis* için gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonucu pozitif olarak bulundu. Kanda PCR negatifti. Hastaya tularemik pnömoni tanısı kondu ve streptomisin (2x1 gr İM) tedavisi başlandı. Tedavi sonrası hastanın ateşi düştü; klinik ve radyolojik bulguları geriledi. Streptomisin tedavisi 10 güne tamamlanarak taburcu edildi. Genellikle bildirilen tularemik pnömoni olguları tularemi bakteriyemisiyle birlikte dir. Bizim olgumuzda ise kanda *F. tularensis* gösterilememiştir. Kan kültürü ve PCR'in negatif olması hematojen yolu dışlamasa da, orofaringeal tutulum olan hastada bakterinin akciğerlerle mikroaspirasyonla gitmesi de olasıdır. Endemik bölgelerde yaşayan ve pnömoni tanısı alan hastalar özellikle antibiyotik tedavisine yanıtızsız, etyolojide tularemik pnömoninin de düşünülmesi gerekir. *Klinik Dergisi* 2019; 32(2): 210-2.

Abstract

Tularemia caused by *Francisella tularensis* is a zoonotic disease encountered in northern parts of Europe, Asia and America. The most common form in America is ulceroglandular form, whereas the oropharyngeal form is the most common form in Turkey. In this report, a case of tularemic pneumonia rarely observed in water-borne epidemics has been presented and the literature has been reviewed. A 72-year-old male patient living in a village of Çankırı, one of the provinces where tularemia is endemic, was treated with different antibiotics due to pneumonia, but no clinical improvement was observed. *Legionella pneumophila* serogroup 1 antigen in the urine, *Coxiella burnetii* IgM and IgG, and *Brucella* agglutination test results in the blood were found as negative. Tests for tularemia were performed as the patient had persistent high fever, lived in an endemic region for tularemia, had a story of drinking village water, and white plaques on the oropharynx and tonsils at the last examination. Tularemia IgG antibodies by microagglutination was positive at 1/1280 titer and *F. tularensis* real-time polymerase chain reaction (PCR) test in sputum was positive. PCR test in blood was negative. The patient was diagnosed as tularemic pneumonia and streptomycin 2x1 gr was administered intramuscularly. After ten days of treatment, patient's fever defervesced, clinical and radiological findings resolved. Tularemic pneumonia is usually associated with tularemic bacteremia. In our case *F. tularensis* could not be detected in the blood with culture and PCR, although that does not rule out the hematogenous path. As the patient also had oropharyngeal involvement, it was possible that the bacteria had reached the lungs by microaspiration from the patient's oropharynx. Tularemia should be considered in the etiology of pneumonia for patients living in endemic areas, especially if they are unresponsive to β -lactam antibiotic treatment. *Klinik Dergisi* 2019; 32(2): 210-2.

Anahtar Sözcükler: Tularemi, bakteriyel pnömoni, bakteriyemi.

Key Words: Tularemia, bacterial pneumonia, bacteremia.

ORCID iDs of the authors: Y.G. 0000-0002-8772-0769; Z.D.G. 0000-0002-5814-5398; E.E.T. 0000-0002-7583-8081; İ.Ş. 0000-0003-0465-5090

Cite this article as: Gürbüz Y, Demirbaş-Gülmez Z, Tütüncü EE, Şencan İ. [A case of tularemic pneumonia]. *Klinik Derg.* 2019; 32(2): 210-2. Turkish.

XVIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (22-26 Mart 2017, Antalya)'nde bildirilmiştir. Presented at XVIIIth Turkish Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (22-26 March 2017, Antalya).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:

Yunus Gürbüz, Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Dışkapı, Ankara, Türkiye
E-posta/E-mail: yunusgurbuz@outlook.com

(Geliş / Received: 10 Eylül / September 2018; Kabul / Accepted: 13 Mayıs / May 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.46

Giriş

Tularemî, *Francisella tularensis*'in etken olduğu Avrupa, Asya ve Kuzey Amerika'da görülen zoonotik bir hastalıktır (1). *F. tularensis*'in dört alt tipi vardır, bunlardan ikisi insanlarda önemlidir. Tip A olarak da isimlendirilen *F. tularensis* subsp. *tularensis* en virülan alt tip olup esas olarak Kuzey Amerika'da görülür. Tip B olarak da isimlendirilen *F. tularensis* subsp. *holarctica* esas olarak Avrupa ve Asya'da görülmekle birlikte Kuzey Amerika'dan bildirilen olgular da vardır (2). *F. tularensis* subsp. *holarctica*, Türkiye'de de Marmara ve Karadeniz Bölgesi ağırlıklı olmak üzere endemik olarak bulunmakta ve dönem dönem sporadik veya epidemik hastalığa sebep olmaktadır (3-5). Hastalığın altı klinik formu vardır: ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, tifoîd ve pnömonik. Türkiye'de tularemî çoğunlukla su kaynaklıdır. Dolayısıyla en sık görülen form orofaringeal tularemîdir. Diğer formlara çok az rastlanır (6,7). Bu bildiride su kaynaklı epidemilerde az görülen bir tularemik pnömoni olgusu sunulmuş ve bu konudaki literatür gözden geçirilmiştir.

Olgu

Yetmiş iki yaşında, işçi emeklisi erkek hasta, Çankırı ilinin bir köyünde yaşıyordu ve aktif olarak çalışmıyordu. Bir haftadır halsizlik, üşüme, titreme, 39°C ateş ve sol plöretik ağrı yakınmasıyla 2016 Haziran ayının ortasında başvurdu. Öksürük ve balgam çıkarma yakınmaları yoktu. Özgeçmişinde esansiyel hipertansiyonu ve benign prostat hiperplazisi mevcuttu. Çevresinde benzer yakınması olan hasta tanımlamıyordu. Başka bir merkezde oral klaritromisin 2x500 mg başlanmış, o ana kadar yedi tablet kullanmış, fakat yakınmaları gerilememişti. Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinci açık, koopere ve oryanteydi. Kan basıncı 155/80 mm/Hg, nabız 100/dakika, solunum sayısı 22/dakika, oksijen saturasyonu %95, vücut sıcaklığı 39.6°C idi ve akciğerde dinlemekle sol bazal bölgede raller duyuldu. Laboratuvar incelemelerinde beyaz küre 9900/µl, hemoglobin 12.4 gr/dl, trombosit 219 000/ml, C-reaktif protein (CRP) 271 mg/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 80 mm/saat, aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminotransferaz (ALT) 209/161 Ü/lt, total bilirubin 2.01 mg/dl, direkt bilirubin 1.04 mg/dl ve böbrek fonksiyon testleri normal olarak bulundu. Hepatobiliyer ultrasonografide patolojik bulgu saptanmadı. Akciğer grafisinde sol alt lobda konsolide bir alan mevcuttu. Bu konsolide alan nedeniyle sol alt kalp kenarı ve kostofrenik sinüs silikti. Sol parakardiyak kesimde lineer atalektaziler izlenmekteydi (Resim 1). Sol alt lobdaki konsolide alanın lobar pnömoniyle uyumlu olması ve sol plöretik ağrısı olması nedeniyle hasta toplum kökenli lobar pnömoni ön tanısıyla servismize yatırıldı. Seftriakson 2 gr/gün İV olarak başlandı. Oral klaritromisine de devam edildi. İdrarda yapılan *Legionella pneumophila* serogrup 1 antijen testi negatif olarak bulundu. İki gün seftriakson ve beş gün klaritromisin almasına rağmen gerek ateşi gerekse AST ve ALT artışı devam eden hastanın tedavisi piperasilin-tazobaktam + klaritromisin olarak düzenlendi. Bu tedavinin dördüncü gününde de 39°C'yi bulan ateşi devam etti. Kontrol akciğer grafisinde, sol bazal bölgedeki infiltrasyonun öncekine göre artış göstermesi, sıvı imajı ve ampiyem kuşkusu nedeniyle Göğüs Hastalıkları konsültasyonu yapıldı. Toraks bilgisayarlı tomografisi planlandı. Yatışından beri alınan kan kültürlerinde üreme olmadı. Hastanın İV antibiyotik tedavisi meropenem 3x1 gr ve linezolid 2x600 mg olarak yeniden düzenlendi. On gün arayla çekilen toraks tomografilerinde sol akciğer alt lobda hava bronkogramları içeren konsolidasyon ve eşlik eden buzlu cam alanı izlendi. Girişimsel radyolojik değerlendirme sonucunda sol akciğerde ampiyemi dışlamak için aspire edilebilecek belirgin bir efüzyonun olmadığı, görünümün atelektatik akciğer dokusuyla uyumlu olduğu bildirildi. Hastanın orofarinksinde beyaz plaklar, boğaz ağrısı ve oral alımında zorluk yakınması ortaya çıktı. Beyaz plaklardan örnek alındı. Direkt bakısında maya hücreleri görüldü. Ateşi devam eden hastanın tedavisine İV flukonazol 1x200 mg eklendi. Düşmeyen ateş, kaynak suyu içme öyküsü ve orofarinkste lezyonları olan hastanın serum örneği mikroaglutinasyon testi (MAT) yapılmak üzere Ulusal Tularemî Referans Laboratuvarı'na gönderildi. Hastanın öyküsüne göre daha önce tularemî geçirmemişti ve çevresinde benzer hastalık geçiren veya tularemî tanısı alan kişi yoktu. MAT 1/1280 titrede pozitif olarak bildirildi. Balgam çıkaramayan hastaya serum fizyolojikle nebulizasyon yapıp balgam örneği elde edilerek kültür ve tularemî için PCR incelemesi yapıldı. Balgam kültüründe patojen bakteri üremedi. Balgamda tularemî yönünden PCR pozitif, kanda tularemî PCR negatif olarak sonuçlandı. Mevcut tedavisiyle akciğer filmindeki pnömonik infiltrasyonda artış olan ve ateşi devam eden hastanın tedavisi streptomisin 2x1 gr İM olarak düzenlendi. İhbarı mecburi bir hastalık olduğundan Ankara İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirim yapıldı. Streptomisin tedavisinin ikinci gününde ateşi düştü; genel durumda iyileşme gözlemlendi. CRP 36 mg/dl'ye geriledi. Orofarinkste lezyonları tamamen düzeldi. Streptomisin tedavisi on güne tamamlandı. Streptomisin yan etkisine bağlı ototoksisite, nefrotoksisite ve nörotoksisite gelişmedi. Hasta şifayla taburcu edildi.



Resim 1. Hastanın posteroanterior grafisinde sol akciğer alt lobda pnömonik konsolidasyon.

İrdeleme

Ülkemizde tularemi epidemileri 1936 yılından itibaren görülmektedir (8). Son yıllarda başlayan epidemi 2011 yılında 2151 olguyla pik yapmıştır (9). Olguların hemen hemen tamamına yakınının orofaringeal form olması, olguların su kaynaklarıyla sınırlı olması, bu suların klorlanmasında sorunların saptanması ve salgının yaşandığı bölgelerde su kaynaklarındaki PCR pozitifliği epidemilerin su kaynaklı olduğunu göstermektedir. Türkiye’de *Ixodes ricinus* türü kenelerin mevcudiyeti gösterilmişse de kene kaynaklı olgulara rastlanmamaktadır. Bizim olgumuz da su kaynaklı epideminin görüldüğü Çankırı ilinden geliyordu.

Tularemi farklı klinik formlarla karşımıza çıkabilir. Tularemi pnömoni formu, infekte aerosol inhalasyonu veya sekonder bakteriyemiyle meydana gelir. Amerika kıtasında tularemi pnömoni en sık tifoid ve ülseroglandüler formlarla birlikte görülür (10). Spesifik semptom veya röntgen görüntüsü yoktur. Tularemi pnömoninin tanısında en büyük engel bu formun seyrek görülmesi, komplike bir görünümde olması ve kültürünün zor yapılmasıdır. Tanı, klinik örneklerde PCR ve serolojik incelemeleri içerir (11).

Tularemi pnömoniyi toplum kökenli diğer pnömoni etkenlerinden ayırt etmek için klinik semptomlar ve radyolojik bulgular spesifik değildir. Genellikle yüksek ateş, genel durum bozukluğu, hafif kuru öksürük vardır. Hematojen yolla gelişen vakalar sıklıkla iki taraflıdır. Akciğer grafisinde sıklıkla plevral efüzyon görülür. Karaciğer transaminazlarında yükseliğe sebep olabilir (12). Bizim olgumuzda yüksek ateş, genel durum bozukluğu, kuru öksürük vardı. Akciğer grafisinde sol alt lobda konsolide alan ve solda plevral efüzyon mevcuttu. Hastanın karaciğer enzimleri (AST ve ALT) yüksekti. Kanda *F. tularensis* için yapılan MAT 1/1280 titrede pozitif bulunduğu ve balgamda PCR ile *F. tularensis* saptandığı için tularemi pnömoni düşünüldü. Hastanın tularemi pnömoni tedavisi için kullanılan streptomisin tedavisine iyi yanıt vermesi de tanıyı destekledi. Hastanın yaşadığı il ve çevresinde su kaynaklı tularemi salgınının olması epidemiyolojik öyküyü desteklese de yaşadığı köyde epidemiyolojik çalışmanın yapılmaması kuşkusuz ki bir eksikliklerdir.

Literatürde Türkiye’de bugüne kadar bildirilmiş üç tularemi pnömoni olgusuna rastlanmıştır (4,13). Karagöz ve arkadaşları (4), 2012 yılında bakteriyemiyle seyreden iki pnömoni olgusu yayımlamışlardır. Diğer olgu ise 1999 yılında Helvacı ve arkadaşları (13) tarafından bildirilen orofaringeal tularemiyle birlikte görülen pnömoni olgusudur. Her üç olgu da tedaviyle tamamen düzelmiştir. Bizim olgumuzda kan kültüründe üreme olmamış ve kanda PCR ile *F. tularensis* gösterilememiştir. Bakterinin hematojen yolla akciğerlere gitmesi mümkün olmakla birlikte hastada aynı zamanda orofaringeal tutulum olduğundan, bakterinin mikroaspirasyonla akciğerlere ulaşması da mümkün gözükmektedir.

Türkiye’de tularemi pnömoni olgularına az rastlanması, hastanın başlangıçta orofarinks ve tonsil bulgularının olmayışı veya gözden kaçması nedeniyle hastada tularemi pnömoni düşünülmemiş, ampirik tedaviye yanıt alınamayınca

dirençli etkenler düşünülerek antibiyotik spektrumu genişletilmiştir. Daha sonraki muayenelerinde orofaringeal tularemi şüphesi olduğunda tularemi için tanı testleri istenmiş ve olası tularemi tanısı konmuştur. Tulareminin endemik olduğu bölgelerden gelen ve pnömoni tanısı olan hastalarda orofarinks muayenesi iyi yapılmalıdır. Orofaringeal tularemi olan ve pnömoni saptanan hastalarda öncelikle tularemi pnömoni akla gelmelidir. Başlangıç ampirik antibiyotik tedavisine yanıt alınamayan ve endemik bölgeden gelen pnömoni hastalar tularemi yönünden test edilmelidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Su TY, Shie SS, Chia JH, Huang CT. Case report of low virulence Francisella tularensis presented as severe bacteremic pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(19): e3390. [CrossRef]
2. Penn RL. Francisella tularensis (tularemia). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser Martin J, eds. *Mandell, Douglas and Bennett’s Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2015: 2590-602.
3. Yesilyurt M, Kiliç S, Celebi B, et al. Antimicrobial susceptibilities of Francisella tularensis subsp. holarctica strains isolated from humans in the Central Anatolia region of Turkey. *J Antimicrob Chemother*. 2011; 66(11): 2588-92. [CrossRef]
4. Karagöz S, Kiliç S, Berk E, et al. Francisella tularensis bacteraemia: report of two cases and review of the literature. *New Microbiol*. 2013; 36(3): 315-23.
5. Gurcan S, Karabay O, Karadenizli A, Karagol C, Kantardjiev T, Ivanov IN. Characteristics of the Turkish isolates of Francisella tularensis. *Jpn J Infect Dis*. 2008; 61(3): 223-5.
6. Kilic S, Birdsall DN, Karagöz A, et al. Water as source of Francisella tularensis infection in humans, Turkey. *Emerg Infect Dis*. 2015; 21(12): 2213-6. [CrossRef]
7. Eren Gok S, Kocagul Celikbas A, Baykam N, et al. Evaluation of tularemia cases focusing on the oculoglandular form. *J Infect Dev Ctries*. 2014; 8(10): 1277-84. [CrossRef]
8. Akalin H, Helvacı S, Gedikoğlu S. Re-emergence of tularemia in Turkey. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(5): 547-51. [CrossRef]
9. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığı. Tularemi İstatistik Verileri [Internet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 19 Haziran 2018]. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-tularemi/istatistik>.
10. Evans ME, Gregory DW, Schaffner W, McGee ZA. Tularemia: a 30-year experience with 88 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1985; 64(4): 251-69. [CrossRef]
11. Goldenberger D, Schneider M, Frei R, Lardinois D, Furrer K. Aetiology of thoracic empyema in adults: increased pathogen detection using nucleic acid-based assays in pleural fluid and corresponding pleural biopsies [Abstract]. In: *Abstracts of the 25th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* (25-28 April 2015, Copenhagen, Denmark). Basel: ESCMID, 2015: P0379.
12. Matyas BT, Nieder HS, Telford SR 3rd. Pneumonic tularemia on Martha’s Vineyard: clinical, epidemiologic, and ecological characteristics. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; 1105: 351-77. [CrossRef]
13. Helvacı S, Gedikoğlu S, Akalin H, Oral HB. Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *Eur J Epidemiol*. 2000; 16(3): 271-6. [CrossRef]