

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi Ayırıcı Tanısı: Altı Olgu

Differential Diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Six Cases

Doğan Barış ÖZTÜRK¹, Yunus GÜRBÜZ¹, Emin Ediz TÜTÜNCÜ¹, Ferit KUŞCU¹, İrfan ŞENCAN¹

¹ SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) ülkemizde 2002 yılından bu yana izlenen viral kanamalı ateş hastalığıdır. Hastalıkta patogenez net olarak bilinmemekte ancak retikuloendotelial sistem hasarlanmaktadır. Bu sistemin etkilendiği brusella, leptospira, vitamin B₁₂ eksikliği, malignite gibi birçok hastalık ile KKKA hastalığı benzer klinik göstermektedir. Bu yazıda, 2008-2009 yıllarında, SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesinde, KKKA ön tanısıyla sevk edilen ancak farklı tanılar alan hastalar, ayırıcı tanının her zaman akıldan tutulması gerekliliğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Kanamalı ateş virüsü, Kırım-Kongo, Tanı, Ayırıcı

SUMMARY

Differential Diagnosis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: Six Cases

Doğan Barış ÖZTÜRK¹, Yunus GÜRBÜZ¹, Emin Ediz TÜTÜNCÜ¹, Ferit KUŞCU¹, İrfan ŞENCAN¹

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a viral hemorrhagic disease that has been reported in Turkey since 2002. Although pathogenesis of the disease has not yet been clearly explained, it has been found that CCHF disease damages the reticuloendothelial system. Many diseases, such as brucella, leptospira, B₁₂ deficiency, and malignancies that damage the reticuloendothelial system, have similar clinical features with CCHF. In the current study, 6 cases that were dispatched with CCHF pre-diagnosis to the Infectious Diseases and Clinical Microbiology Clinic of Diskapi Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital between 2008 and 2009 are discussed herein. Afterwards, patients were hospitalized with different diagnoses. This study is presented to highlight the differential diagnoses of CCHF.

Key Words: Hemorrhagic fever virus, Crimean-Congo, Diagnosis, Differential

GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) esas olarak kene teması ile bulaşan önemli bir viral kanamalı hastalıktır^[1]. Ülkemiz hastalık yönünden endemiktir^[2]. Yüksek ateş, halsizlik gibi semptomlarla başlar, ancak bazı hastalarda kanamalarla seyredip ölümlere neden olabilir^[3]. Laboratuvar bulgusu olarak, trombositopeni, lökopeni; aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrogenaz (LDH), kreatin fosfokinaz (CPK) yüksekliği; aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protrombin zamanı (PT)'nda uzama olabilir^[4]. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte vasküler endotel hasarı önemli bir bulgudur^[5].

KKKA, akut olarak izlenen ve yüksek ateş, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni ile seyreden bir hastalık olduğu için birçok hastalıkla seyri benzerlik gösterir. Bu hastalıklar infeksiyöz nedenler olabileceği gibi, infeksiyon dışı nedenlerle de olabilir. İnfeksiyöz nedenler arasında başta brusella, leptospiira, riketsiya, Q ateşi ya da diğer viral kanamalı ateş hastalıkları da olabilir. İnfeksiyon dışı nedenlerden ise vitamin B₁₂ eksikliği, maligniteler, kollajen doku hastalıkları benzer klinik görünümde karşımıza çıkabilir^[1].

Bu yazıda kliniğimize KKKA ön tanısıyla sevk edilmiş, ancak KKKA tanısı dışında tanı alıp takip edilen altı olgu sunulmuştur. Ülkemiz gibi KKKA hastalığının endemik olarak görüldüğü ülkelerde hastalığı erken tanıyıp gerekli tedbirleri almak önemlidir. Bu yazıda sunulan hastalar, yüksek ateş şikayetleriyle infeksiyon hastalıkları polikliniklerine başvurduklarında kolaylıkla

tanı konulabilecek ancak endemik bölgede tanıları gözden kaçmış ve referans hastanelere nakil yapılmış hastalardır. Bu yazı, yüksek ateş ile başvuran hastalarda temel olarak yapılması gerekli tetkiklerin önemini belirtmek ve KKKA ayırıcı tanısında diğer hastalıkları da değerlendirmenin önemini vurgulamak için sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Altmış bir yaşında erkek hasta, çiftçilik ve hayvancılıkla uğraşıyor. Üç-dört gündür yüksek ateş, halsizlik şikayetleri olması üzerine acil servise başvurmuş. Yapılan tetkiklerde lökopeni, trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme izlenmesi dolayısıyla kliniğimize KKKA ön tanısıyla sevk edildi. Hasta geldiğinde genel durumu iyi, oryante ve koopere idi. Ateş 38.7°C, nabız 90/dakika olarak tespit edildi. Tonsilleri hiperemik olan hastanın diğer fizik muayene bulguları doğaldı. Laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilen hastanın, ateş etyolojisine yönelik kültürleri ve tahlilleri istendi. İdrar kültüründe üreme olmadı. İki gün içerisinde trombosit 90 x 10⁹/L'ye geriledi. Brusella STA ve TORCH grubu infeksiyonları için serolojisi negatif geldi. Batın ultrasonografi normaldi. KKKA polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) negatif tespit edildi. Yatışının beşinci günü kan kültürlerinde gram-negatif üreme oldu. Tiplendirme sonrasında *Brucella* spp. olduğu anlaşıldı. Hastanın brusella STA testi tekrarlandı ve 1/160, coombslu brusella STA testi ise 1/320 pozitif geldi. Hastaya akut bruselloz tanısı konulup tedavisi başlandı.

Tablo 1. Hastaların laboratuvar değerleri

| | Olgu 1 | Olgu 2 | Olgu 3 | Olgu 4 | Olgu 5 | Olgu 6 |
|----------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| WBC (/L) | 3.2 x 10 ⁹ | 1.4 x 10 ⁹ | 11.4 x 10 ⁹ | 4.4 x 10 ⁹ | 11.7 x 10 ⁹ | 1.8 x 10 ⁹ |
| Trombosit (/L) | 135 x 10 ⁹ | 72 x 10 ⁹ | 50 x 10 ⁹ | 32 x 10 ⁹ | 59 x 10 ⁹ | 36 x 10 ⁹ |
| AST (U/L) | 51 | 241 | 60 | 741 | 253 | 50 |
| ALT (U/L) | 18 | 208 | 32 | 313 | 55 | 16 |
| PT (s) | 14.3 | 12.7 | 15.8 | 16 | 19.1 | 14 |
| aPTT (s) | 35.9 | 29 | 37 | 88 | 33.1 | 58.2 |
| LDH (U/L) | 640 | 1149 | 616 | 800 | 6184 | 2999 |
| CPK (U/L) | 188 | 322 | 384 | 255 | 1450 | 32 |

WBC: Beyaz küre, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, LDH: Laktat dehidrogenaz, CPK: Kreatin fosfokinaz.

Olgu 2

Kırk yaşında erkek hastanın yaklaşık beş gündür yüksek ateş ve halsizlik şikayeti varmış. Bu şikayetlerle gittiği acil servislerde semptomatik tedavi verilmiş. Bir gün önce kan değerlerinde trombositopeni ve lökopeni olduğu için hematoloji kliniğine yönlendirilmiş. Yapılan tetkiklerde hematolojik patoloji saptanmadığı için hasta ateş etyolojisi araştırılmak üzere kliniğimize yönlendirildi. Hastanın geldiğinde fizik muayenesinde traube kapalı, iki taraflı kosta-vertebral açığı hassasiyeti pozitif idi ve diğer bulguları doğaldı. Laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilen hastanın kültürleri de alındı. Rose bengal testi pozitif gelen hastanın brusella STA ve coombslu STA testi 1/80 pozitif geldi. İdrar kültüründe üreme olmadı. Abdomen ultrasonografide dalak boyutunun arttığı, ekojenitesinin normal olduğu tespit edildi. Takiplerinde trombosit $72 \times 10^9/L$ 'ye kadar geriledi. Hastanın KKKA PCR sonucu negatif olarak geldi. Kan kültürlerinde *Brucella* spp. üreyen hasta akut bruselloz tanısını alarak tedavisi başlandı.

Olgu 3

Altmış beş yaşında kadın hasta dört-beş gündür yüksek ateş, titreme ve karın ağrısı şikayetleri olması üzerine doktora başvurmuş ve adını bilmediği antibiyotik tedavisi başlanmış. Bir gün tedavi alan hasta şikayetleri azalmayınca il merkezindeki devlet hastanesine başvurmuş. Trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme olan hasta kliniğimize KKKA ön tanısıyla sevk edildi. Geldiğinde genel durumu çok kötü olmayan hastanın fizik muayenesinde yaygın batın hassasiyeti dışında pozitif bulgu yoktu. Laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilen hastanın yapılan tetkiklerinde piyüri ve idrar kültüründe üreme tespit edildi. Kan kültürlerinde üreme olmadı. KKKA PCR negatif geldi. Tedavisi düzenlenen hasta üriner infeksiyon tanısıyla taburcu edildi.

Olgu 4

On altı yaşında erkek hasta yaklaşık beş gün önce yüksek ateş ve kataral semptomlarla doktora başvurmuş ve üst solunum yolu infeksiyonu tanısıyla klaritromisin tedavisi başlanmış. Tedaviye rağmen şikayetleri geçmeyen, ishal ve karın ağrısı şikayetleri de eklenen hastanın trombositopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme olunca kliniğimize KKKA ön tanısı ve ateş etyolojisi araştırılmak üzere sevk edildi. Ateşi $38.5^{\circ}C$,

genel durumu orta ve uykuya meyilli olan hastanın ağız içinde diş eti kanaması mevcuttu. Skleralar subikterikti, karında hassasiyeti olan hastanın hepatomegalisi saptandı. Hastanın böbrek fonksiyonları hafif bozulmuştu, diğer laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilmiştir. Kültürleri alınan, KKKA için serum gönderilen hastaya genel durum bozukluğundan dolayı 2×1 g seftriakson tedavisi başlandı. Kültürlerinde üreme olmadı, kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapıldı. Brusella STA, Gruber Widal ve TORCH grubu için istenen tetkikleri negatif geldi. KKKA PCR negatif geldi. Burun kanaması da olan hastaya tampon uygulandı. aPTT 117, PT 21 saniyeye kadar yükseldi. Abdomen ultrasonografide hepatomegali tespit edildi. Hastanın öyküsü derinleştirildiğinde hastalanmadan önce köydeki göletlerde balık tuttuğu, yüzdüğü öğrenildi. Bu öykü nedeniyle istenen *Leptospira* mikroskobik aglutinasyon testinin 1/800 değerinde pozitif gelmesi üzerine hastanın tedavisi ampisilin olarak değiştirildi. Tedavisinin üçüncü günü ateş geriledi ve tedavi 10 güne tamamlanan hasta şifa ile taburcu oldu.

Olgu 5

Yetmiş beş yaşında erkek hastanın yaklaşık bir aydır eklem ağrıları şikayeti varmış, birkaç gündür koyu renkli dışkılaması ve kahve telvesi şeklinde kusması da olunca acile başvurmuş. Karaciğer enzimlerinde yükselme ve trombositopenisi olan hasta kliniğimize KKKA ön tanısıyla sevk edildi. Geldiğinde yüksek ateş ve genel durumunda düşünlük olan hastanın, idrar sondasında makroskobik hematüri gözleniyordu. Laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilen hastaya kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapıldı. Gastrointestinal sistem kanamasına yönelik tedbirler alındı. Kültürleri alındı. Trombosit $9 \times 10^9/L$ 'ye kadar geriledi. KKKA PCR negatif geldi. Kültürlerinde üreme olmadı. Periferik yaymasında blast görülen hastaya, hematolojiye danışılarak kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği sonucu solid tümöre bağlı kemik iliği metastazı ile uyumlu gelen hasta onkoloji kliniğine nakledildi. Yapılan tetkikler sonucu prostat kanseri tanısı aldı.

Olgu 6

Elli beş yaşında kadın hastanın yaklaşık bir aydır halsizlik şikayeti varmış, üç-dört gündür de ateş, bulantı ve karın ağrısı şikayetleri olması üzerine acile başvurmuş. Yapılan tetkiklerde trombosit değeri $36 \times$

$10^9/L$, AST 50 U/L olan hasta, KKKA ön tanısıyla kliniğimize sevk edildi. Geldiğinde subfebril ateşi olan hastanın genel durumu orta idi ve fizik muayenesinde önemli bir patolojik bulgu yoktu. Laboratuvar değerleri Tablo 1'de verilen hastanın trombosit değerleri $18 \times 10^9/L$ olduğundan trombosit transfüzyonu yapıldı. KKKA PCR sonucu negatif gelen hastanın vitamin B₁₂ değeri düşük geldi. Periferik yayması da B₁₂ eksikliğini destekleyen hastaya tedavisi başlandı. Tedavinin ikinci gününde trombosit değerleri toparlayan hasta önerilerle taburcu edildi.

TARTIŞMA

KKKA vasküler endotel hasarı temelinde gelişen önemli bir viral kanamalı ateş hastalığıdır^[5]. Temel olarak retiküloendotelial sistem etkilenmekte ve bunun sonucu olarak bisitopeni ve karaciğer enzimlerinde yükselme gözlenmektedir^[1,4]. Hastalarda hemofagositozu gösteren çalışmaların yanında sitokin ve adezyon molekülü yüksekliğini gösteren çalışmalar da mevcuttur^[6-9]. İnfeksiyon hastalıkları kliniğinde takip edilen birçok hastalıkta retiküloendotelial sistemin etkilenmesi sonucu bisitopeni ve hepatit bulguları görülmektedir. Bu durumda özellikle endemik bölgedeki hastalar için ayırıcı tanı önem arz etmektedir.

İlk iki olgumuz yapılan tetkikler sonucunda brusella tanısı aldı. Brusella ülkemizde sık görülen ve ateş etyolojisinin araştırıldığı hastalarda öncelikli düşünülmesi gereken hastalıklardandır^[10]. Hastalık akut veya subakut olarak gelişebilir. Genellikle hastaların uzun süredir şikayetleri vardır^[11]. İki hastanın da endemik bölgede olması ve şikayetlerinin yeni başlamış olması öncelikle KKKA ön tanısını düşündürse de, hastalardan yüksek ateşleri olduğu esnada kan kültürlerinin alınması, bizi ayırıcı tanıya götürmüştür.

Üriner sistem infeksiyonu olan hastalar genelde üriner sistem şikayetleri ve bulantı-kusma şikayetleriyle başvururlar. Ancak yaşlı hastaların şikayetleri bazen farklı olabilir ve yüksek ateş, halsizlik ön plana geçebilir. Ayrıca, kan parametrelerinde de biyokimyasal ve hematolojik değişiklikler gözlenebilir^[12]. Üçüncü olgumuz başlangıçta üriner sistem şikayetlerinden bahsetmemişti. Ön planda olan şikayeti yüksek ateş idi. Hasta öncelikle KKKA ön tanısı düşünü- lüp sevk edildi. Hastadan ateş etyolojisine yönelik tetkikler istenince hastanın esas tanısının üriner sis-

tem infeksiyonu olduğu anlaşıldı. Başvurduğu klinikte antibiyotik tedavisi başlanılmış olmasından dolayı, kan kültürlerinde etken üretilmemiş olabileceği düşünüldü. Hastaya uygun tedavi başlanınca şifa ile taburcu olmuştur.

Leptospiroz ülkemizde görülebilen ve tanısı daha geç düşünülen infeksiyonlardandır. Türkiye'de genelde olgu bildirimleri şeklindedir. Hastalığın nonspesifik semptomlarından sonra karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozukluğun yanında sarılık ve bazı hastalarda kanamalar da olabilmektedir^[13]. Dördüncü olgumuzda aslında karaciğer enzimlerinin yanı sıra böbrek fonksiyonlarının da bozulması, sarılığının olması leptospirozu akla getirebilirdi. Ayrıca, öykü derinleştirildiğinde hastanın gölette balık tutması ve yüzmesi bizi KKKA hastalığından uzaklaştırıp, ayırıcı tanıları düşünmemizi gerektirebilirdi. Hastanın KKKA tanısı, endemik bölgeden geldiği için düşünülmüştü, ancak öykünün tekrar ayrıntılı olarak alınması doğru tanıyı düşündürdü.

KKKA ayırıcı tanısında birçok infeksiyon dışı hastalık da vardır. Beşinci ve altıncı hastalarımız bunlara örnek olmuştur. Bu iki hastada da aslında şikayetler yaklaşık bir aydır izlenmekteydi. KKKA hastalarında yakınmaların bu kadar uzun sürmesi beklenmez^[1]. Bu hastalarda yapılan periferik yaymalar bizi ayırıcı tanıya götürdü. Yaymalarda hastalardan birinde blastların izlenmesi, diğerinde makrositer aneminin olması ileri tetkiklere gidilmesini sağlamış ve malignite ile B₁₂ eksikliği tanıları konulmuştur. Burada hastaların epidemiyolojik hikayelerinin KKKA'ya benzememesi ve ateş etyolojisinin araştırılırken mutlak yapılması gereken periferik yaymanın yapılması ayırıcı tanıya götürmüştür.

Teorik olarak KKKA hastalığının birçok hastalıkla benzer klinikte olabileceği bilinmektedir. Biz bu yazıda kliniğimize KKKA ön tanısıyla sevk edilen, ancak başka tanıları alan hastaları sunduk. Ülkemizde halen KKKA hastalığı endemik olarak yaz aylarında izlenmektedir. Özellikle kanaması olan hastalar ileri merkezlere sevk edilmektedir. Yüksek ateş ile başvuran hastaların birçoğunda ayrıntılı anamnez ve temel laboratuvar tetkikleriyle tanı konulabilir. Endemik bölgede hastaların daha dikkatli olarak değerlendirilmesi ve temel laboratuvar tetkiklerinin önemini belirtmek amacıyla bu hastalar sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Ergonul O. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect Dis* 2006;6:203-14.
2. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, Uzun R, Cevik MA, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis* 2009;13:380-6.
3. Bodur H. Kırım-Kongo kanamalı ateşi. *FLORA* 2009;1:1-9.
4. Whitehouse CA. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Antiviral Res* 2004;64:145-60.
5. Marty AM, Jahrling PB, Geisbert TW. Viral hemorrhagic fevers. *Clin Lab Med* 2006;26:345-86.
6. Tasdelen Fisgin N, Fisgin T, Tanyel E, Doganci L, Tulek N, Guler N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: five patients with hemophagocytic syndrome. *Am J Hematol* 2008;83:73-6.
7. Cagatay A, Kapmaz M, Karadeniz A, Basaran S, Yenerel M, Yavuz S, et al. Haemophagocytosis in a patient with Crimean-Congo haemorrhagic fever. *J Med Microbiol* 2007;56:1126-8.
8. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 2006;193:941-4.
9. Ozturk B, Kuscu F, Tutuncu E, Sencan I, Gurbuz Y, Tuzun H. Evaluation of the association of serum levels of hyaluronic acid, sICAM-1, sVCAM-1, and VEGF-A with mortality and prognosis in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Clin Virol* 2010;47:115-9.
10. Tabak F. Nedeni bilinmeyen ateş: 17 yıllık deneyim. *FLORA* 2001;6:260-6.
11. Gur A, Geyik MF, Dikici B, Nas K, Cevik R, Sarac J, et al. Complication of brucellosis in different age groups: a study of 283 cases in Southeastern Anatolia of Turkey. *Yonsei Medical Journal* 2003;44:33-44.
12. Tanyel E, Fişgin NT, Tulek N, Leblebicioğlu H. Yaşlı hastalardaki üriner sistem infeksiyonlarının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2006;20:87-91.
13. Esen S, Sunbul M, Leblebicioğlu H, Eroglu C, Turan D. Impact of clinical and laboratory findings on prognosis in leptospirosis. *Swiss Med Wkly* 2004;134:347-52.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Doğan Barış ÖZTÜRK

SB Çankırı Devlet Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Çankırı-Türkiye

E-posta: dbarisozturk@yahoo.com