



Nedeni bilinmeyen ateşle başvuran opere doğuştan kalp hastalığı olan hastada *Coxiella Burnetii* endokarditi

Coxiella Burnetii endocarditis presented with fever of unknown origin in a child with operated congenital heart disease

Özben Ceylan, Senem Özgür, Utku Arman Örün, Mahmut Keskin, Selmin Karademir, Filiz Şenocak
Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Kardiyoloji Bölümü, Ankara, Türkiye

Özet

Q humması *Coxiella Burnetii*'nin neden olduğu zoonotik bir enfeksiyondur ve genellikle bulgusuz seyreder. Akut hastalık formu grip benzeri bir tablodan şiddetli pnömoniye kadar değişir, kronik hastalık şekli de vasküler hastalık veya endokardit ile kendini gösterir. Rastelli ameliyatı geçirmiş pulmoner atrezi, ventriküler septal bozukluk tanıları ile Sudan'da ve Ürdün'de izlenen altı yaşındaki Sudan'lı kız hasta sağ ventrikül çıkım yoluna konulan konduitte darlık gelişmesi üzerine kliniğimize sevk edildi. Altı ay önce Ürdün'de konduit darlığı için stent yapılmak istendiği ancak başarısız olduğu, ateşi nedeniyle kültür negatif endokardit tedavisi aldığı öğrenildi. Ateş, karaciğer-dalak büyüklüğü, anemi, lökopeni, Coombs pozitifliği, hipergamaglobülinemi ve antikardiyolipin antikor pozitifliği bulunan hastanın kan kültürlerinde üreme olmadı. Kültür negatif endokardit düşünülerek iki ay süreyle farklı antibiyotikler uygulandı ancak ateşi düşmedi. Yatışının 67. gününde *Coxiella Burnetii* antikor testleri pozitif gelmesi üzerine doksisisiklin ve hidroksiklorokin başlandı. Burada, kültür negatif endokardit nedenlerinden biri olan ve tanısı güç konulan *Coxiella Burnetii*'ye bağlı kronik Q hummalı bir olgu sunuldu. (*Türk Ped Arş 2013; 48: 339-41*)

Anahtar sözcükler: Endokardit, opere doğuştan kalp hastalığı, Q ateşi

Summary

Q fever is a zoonotic infection caused by *Coxiella Burnetii*. Although it is usually asymptomatic, acute form of disease may change from flu-like illness to severe pneumonia. Chronic form may present with vascular disease or endocarditis. A 6-year-old female patient from Sudan followed with the diagnosis of pulmonary atresia and ventricular septal defect was referred to our department because of stenosis in the conduit placed to right ventricular outflow during Rastelli operation performed in Sudan. Six months ago in Jordan, stenting was performed for conduit stenosis, but was unsuccessful. Because of long lasting fever she was treated for culture negative endocarditis in Sudan. In physical examination fever and hepatosplenomegaly were present. Laboratory findings revealed anemia, leukopenia, Coombs' positivity, hypergamaglobulinemia and positive anticardiolipin antibodies but blood cultures were negative. Different antibiotic protocols were administered for culture-negative endocarditis for 2 months, but fever persisted. On 67. day of hospitalization positive antibody titers for *Coxiella Burnetii* were detected and doxycycline and hydroxychloroquine were started. Here, a case of chronic Q fever due to *Coxiella burnetii* which is a rare cause of culture-negative endocarditis is presented. (*Turk Arch Ped 2013; 48: 339-41*)

Key words: Endocarditis, operated congenital heart disease, Q fever

Giriş

Q humması zoonotik bir enfeksiyon olup, zorunlu hücre içi gram negatif bir organizma olan Coxiella Burnetii tarafından oluşturulur (1). Hayvanlarla temas içinde olan risk gruplarında daha sık görülmektedir. Q humması asıl olarak insanlar, geviş getiren hayvanlar (sığır, keçi, koyun), kedi, köpek, ve sürüngenleri de içeren geniş bir konakçı yelpazesine sahiptir. İnsanlar sıklıkla enfekte hayvanların dışkıları, sütleri, plasentaları, vücut sıvıları ile etrafa saçılan bulaşıcı aerosollerin solunmasıyla enfekte olurlar (2). Kalp kapağı lezyonları ve vasküler anomaliler gibi durumlar kronik Q hummasına zemin hazırlayabilmektedir. Kronik formlar sıklıkla endokardit ve vasküler hastalıklar olarak görülmektedir (3). Burada Türkiye'den ilk defa bildirilen doğuştan kalp hastalığı zemininde kronik Q ateşine bağlı endokardit gelişen bir olgu sunuldu.

Olgu

İki yıl önce Rastelli ameliyatı geçirmiş pulmoner atrezi, ventriküler septal defekt (VSD) tanılı ile Sudan'da izlemli altı yaşında kız hasta konduitte darlık gelişmesi üzerine hastanemiz Çocuk Kardiyoloji Kliniği'ne yönlendirildi. Fizik muayenede genel durumu orta, halsiz görünümü idi. Vücut sıcaklığı 39 °C, (koltuk altı) geçirilmiş ameliyata ait midsternal skar ve sol 2-3 interkostal aralıkta 3/6 dereceden sistolik üfürüm vardı, karaciğer kosta kenarında 10 cm, dalak sol inguinal bölgeye kadar uzanıyordu. Transtorasik ekokardiyografide sağ ventrikül ile pulmoner arter arasına konulan kapaklı konduitte darlık, sol ve sağ pulmoner arterlerde periferik darlıklar saptandı, vejetasyon görülmedi. Karın ultrasonografide karaciğer-dalak büyüklüğü saptandı. Kalp manyetik rezonans görüntülemesinde miyokard içinde ve/veya kapak çevresinde apse gözlenmedi. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı: 7690/ mm³, hemoglobinin: 10 gr/dL, trombosit sayısı :139x10³ /mm³, karaciğer ve böbrek işlev testleri normal idi. İdrar incelemesinde mikroskopik hematüri saptandı. Akut faz reaktanlarından çökme hızı 32 mm/sa, CRP 15 mg/Lt olarak bulundu. Doğrudan veya dolaylı Coombs testleri pozitif olan hastanın Mycoplasma pneumoniae antikoru ve soğuk aglütinini negatif idi. İmmünglobülin (Ig) G: 2640 mg/dL, IgM: 370 mg/dL, IgA: 12,6 mg/dL, IgE: 58 mg/dL saptandı. Yapılan serolojik incelemelerde, HBs antijeni, anti HBs, anti HIV, anti HCV, HIV RNA (PCR), anti CMV IgG, Anti CMV IgM, EBV VCA IgG, EBV VCA IgM, EBV EBNA, anti toksoplazma IgM, anti toksoplazma IgG negatif idi. Paraziter ve bakteriyel enfeksiyonlara yönelik serolojik incelemelerde Tüberküloz, Brusella, Toxocara canis, Leishmania, Entamoeba histolytica, Schistosoma, Borrelia burgdorferi, Francisella tularensis, Fasciola hepatica negatif idi. Romatolojik etiolojiye yönelik yapılan testlerden RF:1420:ÜU/l, C3: 1,42 g/L (0,83-1,77), C4:0,92 g/L (0,12-

0,4), ANA, Anti-DNA, c-ANCA(PR3), p- ANCA(MPO), Anti-Scl 70, Anti SSA-SSB negatif, antikardiyolipin IgM pozitif, antikardiyolipin IgG negatif saptandı. Çoklu kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı. Kemik iliği kültüründe de üreme olmadı ve malin hücre saptanmadı. Sitmaya yönelik olarak yapılan kalın damlada etken saptanmadı. Antimalaryal antikolar (Fransa Pasteur Enstitüsü) negatif bulundu. Dirençli ateş, karaciğer-dalak büyüklüğü, Coombs pozitifliği nedeniyle bakteriyel endokarditten şüphelenildi. Seftriakson 10 gün, seftriakson ve amikasin 24 gün, meropenem, lipozomal amfoterisin B ve teikoplanin 10, armethen lumefantrine, meflokin ve kinin 13 gün şeklinde farklı antibiyotik ve antimalarial ilaç yöntemleri verildi. Hastanın ateşi aralıklı olarak devam etti. Sudan'dan gelmesi nedeniyle test negatif olmasına rağmen sıtma tedavisi de alan hastanın ateşi kontrol altına alınamadı.

Bulguların 67. gününde Refik Saydam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı'nda yapılan Q ateşi Dolaylı olarak fluoresan antikor (IFA, Vircell SLR, Granada, Spain), Faz II IgG titresi 1/262144, IgM titresi 1/96, Faz II+Faz I IgG titresi 1/65536, Faz I IgG titresi 1/87381 ölçüldü ve kronik enfeksiyon ile uyumlu idi. Coxiella Burnetii PCR pozitif bulundu. Hastaya doksisiskin (4,4 mg/kg/gün 2 dozda) ve hidroklorokin (7 mg/kg/gün 2 dozda) başlandı. Tedavinin üçüncü gününde ateşi düştü, bir ay sonra karaciğer ve dalakta çok belirgin küçülme izlendi. Tedavi planı 18 ay olarak belirlendi

Tartışma

Endemik Q humması, genellikle birden başlayan ateş, titreme, halsizlik, baş ağrısı, iştahsızlık gibi özgül olmayan bulgularla seyreden, riketsiyalardan, Coxiella Burnetii'nin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır (1). Akut Q ateşinde klinik bulgular değişkendir. Sıklıkla kendi kendini sınırlayan özgül olmayan grip benzeri ateşli bir hastalık şeklinde ortaya çıkar ve kolayca gözden kaçır. Daha ciddi bulguları olanlarda ise atipik pnömoni veya akut hepatit şeklinde görülebilir. Kronik şekiller endokardit ve vasküler hastalıklar şeklinde kendini gösterir. Hastalık çoğunlukla belirtisiz veya kendiliğinden iyileşen bir seyir gösterirken, hastaların %2'sinde hastaneye yatış gerektiren tablolar da oluşabilmektedir (1-4). Gebelik, immün yetersizlik, kalp kapağı lezyonları ve damarsal anomaliler gibi bazı durumlar kronik Q hummasına zemin hazırlayabilmektedir. Kronik Q hummasının seyrinde görülen antikardiyolipin antikoru gebelerde düşüklerin nedeni olarak da bildirilmiştir (5). Endokardit, kronik Q hummasının en sık görülen şekli olup tüm olguların %60-70'ini, tüm endokarditli olguların ise %3-5'ini oluşturmaktadır. Akut atak sırasında ise olguların %,076'inde oluşmaktadır. Klinik ve ekokardiyografik bulgular tipik akut bakteriyel endokarditten farklı olup, kan kültürü negatiftir ve geç tanı alır (5,6). Olgumuz da geçirilmiş açık kalp ameliyatı öyküsü olması, Sudan'dan

başvurması ve farklı dış merkezlerde yapılan tetkiklere rağmen ateş etiolojisinin aydınlatılamamış olması nedeniyle nadir görülen etkenlerle oluşan endokardit ihtimalini akla getirmiştir.

Coxiella Burnetii faz değişikliği gösteren bir mikroorganizmadır ve kültür ortamında bazı yüzey antijenlerini kaybeder. Faz I, virülan faz olup insan ve hayvanlarda enfeksiyona neden olur. Faz II ise laboratuvar ortamında bir seri evreden geçtikten sonra oluşan avirülan fazdır. Faz I ve Faz II organizmaları birbirinden aminoasit, nötral şeker içeriği, immünojenik yüzey antijenleri, hücre yoğunluğu ve fagositoza direnç açısından farklılık gösterirler (7). Akut enfeksiyonda birkaç gün içinde, önce faz II antijenlerine karşı IgM antikor oluşur, daha sonra IgA ve IgG antikorları gelişir. İyileşme döneminde ise faz I antijenlerine karşı IgM antikor oluşmaya başlar ve akut enfeksiyonun iyileşme döneminden iki yıla kadar düşük seviyede seyrederek (8,9). Faz II IgG titresini >200 üzerinde ve faz II IgM titresini >50'nin üzerinde ise akut Q ateşi tanısı konulur. Faz I IgG titresini >800'ün üzerinde ise kronik Q ateşi tanısı konulur. Modifiye Duke ölçütlerine göre Q ateşi endokarditi tanısı için büyük ölçüt: *Coxiella Burnetii* için faz I IgG antikor titresinin >1:800 olması, büyük ölçütler ise yatıklılık, ateş, vasküler olaylar, immünolojik olaylar ve mikrobiyolojik kanıtlardır (11). Hastamızda major bulgu *Coxiella Burnetii* için faz I IgG antikor titresinin >1: 1/87381 olması, minor bulgu ise yatıklılık oluşturan kalp sorunu, ateş, immünolojik olaylardan romatoid faktör pozitifliği ve glomerulonefriti gösteren mikroskopik hematüri olmak üzere kesin tanı için gerekli olan bir majör ve üç minor ölçütleri karşıladığından endokardit tanısı konuldu.

Kronik Q ateşi endokarditi tedavi edilmezse ölüm oranı yüksektir. Uygun tedaviye rağmen ölüm oranı %10 dur. Bu nedenle erken tanı ve zaman kaybetmeden antibiyotik tedavisinin başlanması önemlidir (12). Bununla birlikte kronik Q ateşi endokarditinde ortalama tanı gecikmesi altı ay olarak bildirilmiştir (13). Bizim hastamızda tanı gecikmesi yaklaşık olarak 2,5 ay olup ortalamanın altındadır.

Yaptığımız literatür incelemesinde Türkiye'de yayınlanmış *Coxiella Burnetii*'ye bağlı kronik Q ateşi endokarditi olgusu yoktur. Yıldırım ve ark. (14) 2010 yılında yaptıkları literatür araştırmasına göre Türkiye'de kendi vakalarıyla birlikte *Coxiella Burnetii*'ye bağlı 112 akut olgu saptanmıştır. Olguların sekizi çocuktur. Geriye kalan 104 erişkin olgunun 92'si 1948-1951 yılları arasında yayımlanmıştır. Bunların 50'si tek bir merkezde 10 aylık sürede saptanmış tek tük pnömone olguları, 21'i bir

köy salgınında belirlenen hastalardır. Cinsiyet dağılımı dengelidir. Klinik formların dağılımında 71 pnömone, 23 ateşli hastalık, sekiz hepatit, iki pnömoneye eşlik eden hepatit olduğu görülmektedir.

Sonuç olarak doğumsal kalp hastalıkları ve romatizmal kapak hasarları infektif endokardit için en önemli risk etmenleri olup, yapılan kalp cerrahi ve girişimsel müdahaleler riski daha da artırmaktadır. Nedeni bilinmeyen ateşli her olguda ilk birkaç günlük değerlendirmede tanı konulamamış ise mutlaka endokardit ayırıcı tanıya sokulmalı, ayrıca endemik bölgelerde kültür negatif endokarditlerin %75'inden *Coxiella Burnetii*'nin sorumlu olduğu akıld tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Hartzell JD, Wood-Morris RN, Martinez LJ, Trotta RF. Q fever: epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 574-9.
2. Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Q fever. *Lancet* 2006; 367: 679-88.
3. Fenollar F, Fournier PE, Carrieri MP, Habib G, Messana T, Raoult D. Risks factors and prevention of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 312-6.
4. Marrie TJ, Rould D. *Coxiella Burnetii* (Q Fever). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, (eds). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 2043-50.
5. Raoult D, Marrie T, Mege J. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 219-26.
6. Fournier PE, Thuny F, Richet H, et al. Comprehensive diagnostic strategy for blood culture-negative endocarditis: a prospective study of 819 new cases. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 131-40.
7. Reimer LG. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 193-8.
8. Dupuis G, Péter O, Peacock M, Burgdorfer W, Haller E. Immunoglobulin responses in acute Q fever. *J Clin Microbiol* 1985; 22: 484-7.
9. Worswick D, Marmion BP. Antibody responses in acute and chronic Q fever and in subjects vaccinated against Q fever. *J Med Microbiol* 1985; 19: 281-96.
10. Gozalan A, Rolain JM, Ertek M, et al. Seroprevalence of Q fever in a district located in the west Black Sea region of Turkey. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010; 29: 465-9.
11. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633-8.
12. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12: 518-53.
13. Houpikian P, Habib G, Mesana T, Raoult D. Changing clinical presentation of Q fever endocarditis. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 28-31.
14. Yıldırım T, Şimşek F, Çelebi B, Çavuş E, Kantürk A, Efe-İris N. Ağır sarılıkla başvuran, nadir görülen bir akut Q ateşi olgusu ve literatüre bakış. *Klimik Dergisi* 2010; 23: 124-9.