

# Nedeni Bilinmeyen Ateş Olgusunda Bruselloz ve Prozon Fenomeni

## A Case of Fever of Unknown Origin with Brucellosis and the Prozone Phenomenon

Meltem POLAT, Soner Sertan KARA, Özlem TIRHIŞ, Anıl TAPISIZ, Hasan TEZER

Gazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Bilim Dalı, Ankara, Türkiye



### ÖZET

Bruselloz, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Kesin tanısı, bakterinin kan ya da kemik iliği kültüründe üretilmesi olmasına rağmen; hastaların tanı almadan önce çeşitli antibiyotikleri kullanması ve kültür sonuçlarının geç öğrenilmesi nedeniyle, sıklıkla serolojik tanı yöntemlerine başvurulmaktadır. Brucella enfeksiyonunun serolojik tanısında en sık kullanılan serum aglütinasyon (Wright) testinde, prozon fenomeni nedeniyle yanlış negatif sonuçlar görülebilmektedir. Prozon fenomeni, antikor fazlalığı veya özgün olmayan serum faktörleri nedeniyle düşük dilüsyonlarda aglütinasyonun inhibe olmasıdır. Bu olgu, kuvvetle bruselloz düşünüldüğünde prozon fenomeninin akılda bulundurulması gerektiğini ve tanı konulmasında klinik şüpheliğin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

**Anahtar Sözcükler:** Aglütinasyon testi, Bruselloz, Serum

### ABSTRACT

Brucellosis is an important public health problem that is seen commonly in our country and the world. Although the absolute diagnosis of brucellosis requires isolation of the bacterium from blood or bone marrow, serological methods are used frequently because of antibiotic use before the diagnosis and the fact that culture results may not become available for a long time. False negative results due to the prozone phenomenon may be seen in the serum agglutination test that is commonly used in the serological diagnosis of brucellosis. The inhibition of agglutination at low dilutions due to an excess of antibodies or to nonspecific serum factors is called the prozone phenomenon. This case is reported to draw attention to the prozone phenomenon that should be recognized when there is a strong suspicion of brucellosis and the importance of clinical suspicion in the diagnosis of this disorder.

**Key Words:** Agglutination test, Brucellosis, Serum

### GİRİŞ

Bruselloz, tüm dünyada ve ülkemizde yaygın olarak görülen zoonotik bir hastalıktır (1). Mikrobiyolojik tanıda altın standart, bakterinin kan ya da kemik iliğinde üretilmesi olmasına rağmen; ideal şartlar altında bile her zaman üretilmemekte ya da üretilmesi günler – haftalar alabilmektedir. Bu nedenle hızlı ve kolay tanı konulması amacıyla serolojik testlere başvurulmaktadır. Brusellozun serolojik tanısında en sık kullanılan serum aglütinasyon (Wright) testinde; hastalığın erken döneminde bakılması, blokan antikor varlığı ve prozon fenomeni (antikor fazlalığı veya özgün olmayan serum faktörleri nedeniyle düşük dilüsyonlarda aglütinasyonun inhibe olması) gibi nedenlerle yanlış negatif sonuçlar görülebilmektedir. Hasta serumundaki yüksek antikor düzeyine bağlı olarak ortaya çıkan prozon fenomeninden kaçınmak için, hasta serumunun

yüksek titrelerde sulandırılması önerilmektedir (2). Bu durum, bruselloz dışında sifiliz, leishmania gibi enfeksiyonlar sırasında da görülebilmektedir.

Burada 3 aydır olan nedeni bilinmeyen ateş, döküntü ve eklem ağrıları ile başvuran ve kuvvetle bruselloz düşünülerek, başlangıçta negatif bulunan serum aglütinasyon testinin dilüe edilerek tekrarlanması ile tanı alan brusellozlu bir olgu sunulmuştur.

### OLGU SUNUMU

On bir yaşında kız hasta 3 aydır aralıksız devam eden ve akşama doğru yükselen ateş, altı kilo kaybı, sol diz ve kalça eklemünde ağrı ve ateşli dönemde gövde ön yüzünde beliren makülopapüler döküntü yakınması ile kliniğimize başvurdu.

Nedeni bilinmeyen ateş etiolojisi, kollajen doku hastalığı, juvenil idiopatik artrit (JİA) ön tanıları ile servise yatırıldı. Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik yoktu. Çiğ süt ve çiğ sütle yapılmış gıda tüketim öyküsü alınmadı. Fizik muayenesinde genel durumu orta, halsiz görünümdeydi. Vücut ağırlığı 30 kg (10-25p), boy 140 cm (25 p), vücut sıcaklığı 39°C (timpanik), nabız 110/dk, kan basıncı 100/60 mmHg bulundu. Sistem muayenesinde gövde ön yüzünde özellikle ateşli dönemlerde daha belirgin olan yaygın eritematöz makülopapüler döküntü (Şekil 1), sol diz ve kalça eklemine hareket ettirmekle hassasiyet mevcuttu ve dalak orta klavikuler hatta 1 cm ele geliyordu. Tam kan sayımında Hb:13 g/dl, beyaz küre sayısı: 7130/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı: 407900/mm<sup>3</sup>, periferik yaymasında lenfomonositoz (%60 lenfosit, %20 monosit ve %20 nötrofil), C-reaktif protein 21 mg/L (0-6), eritrosit sedimentasyon hızı 38 mm/saat, viral belirteçleri, romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA), antidsDNA, salmonella ve brusella serolojileri negatif saptandı. Malignite ayırıcı tanısı için yapılan kemik iliği aspirasyonunda normal kemik iliği elemanları görüldü. Infektif endokardit? açısından yapılan ekokardiyografisi normaldi ve abdominopelvik USG'de splenomegali dışında patolojik bulgu saptanmadı. Hastanın 1 hafta sonra tekrarlanan brusella tüp aglütinasyon sonucu (serum dilüe edilerek) 1/640 + saptandı. Ardından farklı zamanlarda alınan 3 farklı kan kültürü ve kemik iliği kültüründe *Brucella melitensis* üremesi oldu. Bruselloz tanısı konulan hastaya doksisisiklin 200 mg/gün ve rifampisin 20 mg/kg/gün po tedavileri başlandı. Tedavinin 4. gününde ateşi düşen ve eklem yakınmaları gerileyen hasta, tedavisi 6 haftaya tamamlanmak üzere taburcu edildi.

## TARTIŞMA

Bruselloz, tüm dünyada en yaygın olarak görülen zoonotik hastalık olup, yılda saptanan olgu sayısının 500.000 civarında



Şekil 1: Gövde ön yüzünde makülopapüler döküntü.

olduğu tahmin edilmektedir (1). Birçok sistemi etkileyen bu hastalık, çok farklı klinik bulgularla karşımıza gelebilmektedir. *B. melitensis*'in neden olduğu olgularda en sık olarak ateş yüksekliği, halsizlik, terleme ve eklem ağrıları görülmektedir (2).

Çocuklarda görülen brusella enfeksiyonunda ateş, en sık görülen klinik bulgu olup, ülkemizde nedeni bilinmeyen ateş etiolojisinin sık görülen nedenleri arasındadır. Ege Üniversitesi Çocuk Enfeksiyon Bölümü tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada, nedeni bilinmeyen ateş nedeniyle araştırılan 92 çocuğun %15'inde en sık neden olarak bruselloz saptanmıştır (3).

En sık görülen komplikasyon ise kemik, eklem tutulumudur (2). Artrit, artralji bulgularına ateş, kilo kaybı ve diğer sistemik bulgular da eşlik edebilmektedir ve bu durumda mutlaka JİA ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Olgumuzun 3 aydır her gün, akşamüstü yükselen ateş, ateş sırasında gövdede döküntü ve kalça, diz eklemine ağrı gibi şikayetleri olması nedeniyle; öncelikle JİA-kollajen doku hastalığı ön tanıları düşünüldü. Fakat artrit bulgusunun olmaması, RF, ANA, antidsDNA'sının negatif bulunması ve takibinde brusella serolojisinin pozitifleşmesi nedeniyle bu tanı dışlandı.

Brusella enfeksiyonlarında klinik tablonun çeşitliliği ve özgün tanısallı laboratuvar testinin olmaması nedeniyle, tanı konulması bazen güç olabilmektedir ve tanı için öncelikle hastada brusellozdan şüphelenilmesi gerekmektedir. Olgumuzun brusella enfeksiyonunu düşündüren, endemik bölgeye seyahat ve çiğ süt veya çiğ sütle yapılmış gıda tüketim öyküsünün olmaması ve başvuru anında bakılan brusella serolojisinin negatif bulunmasına rağmen tanısında gecikme olmamıştır. Bunun en önemli nedeni; brusella enfeksiyonunun ülkemizde sık görülmesi nedeniyle, klinik olarak kuşku duyularak mikrobiyoloji laboratuvarının uyarılmasıdır. Hastanın 1 hafta sonra alınan serum örneği dilüe edilerek bakılan brusella tüp aglütinasyon sonucu 1/640 + olarak saptandı. Brusella enfeksiyonunun serolojik tanısında en sık kullanılan serum aglütinasyon (Wright) testinde teknik, uygulayan kişiden kaynaklanan nedenlerle ve hastalığın erken döneminde yanlış negatif sonuçlar görülebilmektedir. Hasta serumundaki antikor fazlalığı nedeniyle, düşük dilüsyonlarda negatif sonuç elde edilmesi sonucu ortaya çıkan prozon fenomeninden kaçınmak için, hasta serumunun yüksek titrelerde sulandırılması önerilmektedir (4). Bizim olgumuzda 1 hafta sonra alınan serum örneğinin dilüe edilerek bakılmasıyla pozitif sonuç elde edilmesi, prozon fenomeni olarak değerlendirildi.

Brusella enfeksiyonlarında cilt tutulumu yaygın olmayıp vakaların yaklaşık olarak %5'inde görülmektedir (5). Literatürde bruselloz ve makülopapüler döküntü birlikteliği ile bildirilmiş az sayıda vaka bulunmaktadır (5-8). Bizim olgumuzda olduğu gibi hastalığın toksik periyodunda ateş, makülopapüler veya eritematöz döküntü birlikteliği az sayıda olguda gözlenmiştir.

Sonuç olarak, bruselloz birden çok organ sistemini etkileyen, klinik spektrumu oldukça geniş bir hastalıktır ve diğer birçok hastalıkla kolayca karışabilmektedir. Tanı ve tedavisinde gecikme, artmış mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır.

Bu olgu ile, JİA-kollajen doku hastalığı kliniği ile başvuran, erken dönemde aglütinasyon testleri negatif olan, izleminde klinik olarak kuşkulanılması nedeniyle dilüe edilerek bakılan serum örneğinde aglütinasyon testi pozitif saptanan ve ardından kemik iliği ve kan kültüründe *B. melitensis* üremesi olan 11 yaşında bir kız hasta sunulmaktadır; kuvvetle bruselloz düşünüldüğünde prozon fenomeninin akılda bulundurulması gerektiğini ve tanı konulmasında klinik şüpheliğin önemini vurgulamak istedik.

## KAYNAKLAR

1. Corbel MJ. Brucellosis: An overview. *Emerg Infect Dis* 1997;3: 213-21.
2. Mantur BG, Amarnath SK, Shinde RS. Review of clinical and laboratory features of human brucellosis. *Indian J Med Microbiol* 2007;25:188-202.
3. Ciftdoğan DY, Bayram N, Vardar F. Brucellosis as a cause of fever of unknown origin in children admitted to a tertiary hospital in the Aegean region of Turkey. *Vector-borne and Zoonotic Dis* 2011;11:1037-40.
4. Pappas G, Akritidis N, Bosilkovski M, Tsianos E. Brucellosis. *N Engl J Med* 2005; 352:2325-36.
5. Arica V, Karakuş A, Arica S, Tutanç M, Şilfeler İ, Motor V. Two cases of brucellosis with atypical maculopapuler rash recorded in siblings. *J Infect Dis Immun* 2011;3:165-8.
6. Ayaslioglu E, Koçak M, Bozdoğan O. A case of brucellosis presenting with widespread maculopapuler rash. *Am J Dermatopathol* 2009;31:687-90.
7. Akcalı C, Savas L, Baba M, Turunc T, Seckin D. Cutaneous manifestations in brucellosis: A prospective study. *Adv Ther* 2007; 24:706-11.
8. Millionis H, Christou L, Elisaf M. Cutaneous manifestations in brucellosis: Case report and review of the literature. *Infection* 2000;28:124-6.