

ENDOKARDİT, PİYELONEFRİT, SAKROİLEİT VE TİROİDİT KOMPLİKASYONLARI GELİŞEN BİR BRUSELLOZ OLGUSU

A CASE OF BRUCELLOSIS COMPLICATED WITH ENDOCARDITIS, PYELONEPHRITIS, SACROILEITIS AND THYROIDITIS

Ali ACAR¹, Vedat TURHAN¹, Hüsrev DİKTAŞ¹, Oral ÖNCÜL¹, Şaban ÇAVUŞLU¹

¹ GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İstanbul. (draliacar@yahoo.com)

ÖZET

Bruselloz, vücuttaki tüm organ ve sistemleri tutabilen ve ülkemizde endemik olarak görülen zoonotik bir enfeksiyondur. Belirti ve bulgularının birçok hastalığı taklit etmesi, yanlış tanı konulmasına ve morbiditede artışa neden olur. Bu raporda, endokardit, sakroileit, piyelonefrit ve tiroidit komplikasyonlarını içeren çoklu sistem tutulumlu bir bruselloz olgusu sunulmaktadır. Otuz iki yaşındaki kadın hastanın farklı merkezlerde takip edildiği dönemde *Brucella* enfeksiyonu akla getirilmediğinden, tanısında 12 ay kadar bir gecikme olmuştur. Kliniğimize, ateş, baş ağrısı, sırt ve bel ağrısı, gece terlemeleri, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, idrar yaparken yanma ve sık idrara çıkma gibi özgül olmayan yakınmalar ile başvuran hastada taze süt ve süt ürünleri tüketme öyküsü mevcuttur. Olguya bruselloz tanısı, standart tüp aglutinasyon testinin pozitif olması (1/1280) ve kan kültüründe *Brucella* spp. üremesi ile; sakroileit tanısı, sağ kalça eklem hareketlerinde ağrı, FABER testinde aynı eklemdede ağrı ve kısıtlılık ve pozitif radyolojik bulgular ile; endokardit tanısı ekokardiyografide vejetasyon, fizik muayenede yeni saptanan üfürüm, biyokimyasal bulgular (eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein yüksekliği) ile; piyelonefrit tanısı ultrasonografi, biyokimyasal ve idrar bulguları (hematüri, proteinüri, piyüri) ile; subakut tiroidit tanısı ise serbest T3 ve T4 değerlerinde yükselme, TSH düzeyinde azalma ve tiroid otoantikörlerinin (anti-TG, anti-TPO) pozitif saptanması ile konulmuştur. Tedaviye rifampisin (1 x 600 mg/gün) ve doksisisiklin (2 x 100 mg/gün) kombinasyonu ile başlanmış, endokardit tanısı kesinleştikten sonra trimetoprim sülfametoksazol (3 x 960 mg/gün) ve streptomisin (1 x 1 g/gün) eklenmiştir. Kapak replasmanı planlanmış ancak hasta operasyonu kabul etmediğinden, streptomisin 21 gün diğer antibiyotikleri 6 ay sürdürülerek tedavide konservatif kalınmıştır. Tedavi sonunda tam bir iyileşme sağlanmıştır. *Brucella* enfeksiyonuna bağlı sakroileit sık görülen bir komplikasyon olmasına rağmen, tiroidit, endokardit ve piyelonefrit nadir görülen komplikasyonlardır. Endokardit komplikasyonunun da dahil olduğu çoklu organ tutulumu ile seyreden bruselloz olgularında, agresif antibiyotik tedavisi ile kür sağlanabilir. Brusellozun endemik olduğu bölgelerde, açıklanmayan ateşli olan olgularda ayrıntılı incelemeye geçilmeden önce bruselloz öncelikle akla getirilmelidir.

Anahtar sözcükler: Bruselloz, tiroidit, endokardit, piyelonefrit, sakroileit.

ABSTRACT

Brucellosis which is a endemic in Turkey, is a systemic infection which can affect any organ or system in the body. Since signs and symptoms of brucellosis resemble many other diseases, misdiagnosis and related increase in morbidity rate, are common. In this report, a case of brucellosis complicated with endocarditis, pyelonephritis, sacroileitis and thyroiditis, was presented. The case was a 32 years old female patient in whom the diagnosis of brucellosis was delayed by 12 months since it was not taken into consideration during the clinical follow-up of the patient in various clinical centers. The patient was admitted to our center with the complaints of fever, headache, back pain, night sweats, fatigue, loss of appetite, weight loss, dysuria and polyuria. The patient had a history of consumption of raw milk and dairy products. Positive *Brucella* tube agglutination test (1/1280) and isolation of *Brucella* spp. in blood cultures led to the diagnosis of brucellosis. Sacroileitis was diagnosed upon pain on right hip joint movements, pain and restriction at the same joint in FABER test. The detection of vegetation during echocardiography, cardiac murmur during physical examination and the determination of increased ESR and CRP levels led to the diagnosis of endocarditis. Abdominal ultrasonography and urinalysis results (hematuria, proteinuria and pyuria) revealed pyelonephritis and increased free T3 and T4, decreased TSH and positive anti-thyroid autoantibodies (anti-TG, anti-TPO) revealed thyroiditis. Treatment was started with combination of rifampisin (1 x 600 mg/day) and doxycycline (2 x 100 mg/day). After the diagnosis of endocarditis, trimethoprim-sulfamethoxazole (3 x 960 mg/day) and streptomycin (1 x 1 g/day) were added to the treatment. Valve replacement surgery was planned, however, the patient didn't accept surgical intervention and antimicrobial treatment continued with streptomycin for 21 days and other antibiotics for six months. The patient exhibited significant improvement after the medical treatment. Although sacroileitis is a frequent complication of brucellosis, endocarditis, thyroiditis and pyelonephritis are among the rare complications. In cases of brucellosis with multiorgan involvement including endocarditis, successful results may be achieved by aggressive antimicrobial treatment. In endemic areas, brucellosis should always be taken into consideration in patients with fever of unknown origin and multisystem involvement.

Key words: *Brucellosis, thyroiditis, endocarditis, pyelonephritis, sacroileitis.*

GİRİŞ

Bruselloz, *Brucella* genusunda yer alan bakterilerin neden olduğu, vücuttaki tüm sistem ve organları tutabilen zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın seyri esnasında gastrointestinal ve osteoartiküler komplikasyonlar sık görülür¹. Genitoüriner, kardiyovasküler ve sinir sistemi tutulumları daha az görülen komplikasyonlardır². Tiroid komplikasyonları ise son derece nadir görülmektedir. Bu raporda renal, kardiyolojik, osteoartiküler ve tiroidit komplikasyonları ile seyreden çoklu sistem tutulumlu bir bruselloz olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Otuz iki yaşında kadın hasta ateş, terleme, kilo kaybı, halsizlik, idrar yaparken yanma ve bel ağrısı yakınmaları ile yaklaşık 1 yıl boyunca çeşitli hastanelerde takip edilmiş ve farklı tanımlar ile çeşitli tedaviler almıştır. Hastanemize müracaat ettiğinde, sırt ağrısı, bel ağrısı, baş ağrısı, ateş, terleme, iştahsızlık, halsizlik, kilo kaybı gibi özgül olmayan yakınmaları mevcuttu. Hastanın ayrıntılı sorgulamasında, sırt ve bel ağrılarının 1 yıldır devam ettiği, diğer yakınmalarının son 4 aydır aşikâr hale geldiği, ateşin akşamları yükseldiği ve sabaha karşı bol terlemeyle düştüğü, idrar yaparken yanma ve sık idrara çıkmadan yakındığı, 4

aylık süre içinde 10 kg zayıfladığı öğrenildi. Hastanın taze süt ve süt ürünleri tüketme öyküsü vardı. Fizik muayenesinde, genel durumu kötü, ateş 38.5°C, nabız 110 vuru/dakika, arteryel kan basıncı 110/55 mmHg, solunum sayısı 14 idi. Konjunktivaları soluk, cildi kirli soluk görünümde olan hastada mitral odakta 3/6 sistolik ejeksiyon üfürümü saptandı. Karaciğer midklaviküler hatta kot kenarının 2 cm altında, dalak sol arkus kostariumun 1 cm altında palpe edildi. Bilateral kosto-vertebral açıda künt perküsyonda ağrı tespit edildi. Laboratuvar incelemesinde; lökosit 8400/mm³, hemoglobin 5.9 g/dl, hematokrit %18, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 140 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 40.6 mg/L, total protein 7.3 g/dl, albumin 3 g/dl, üre 82 mg/dl, kreatinin 2.48 mg/dl, serum transaminaz değerleri normal sınırlarda bulundu. Tümör göstergelerinden CA-125 düzeyi 172 U/ml (normal değer: 0-35) olup, diğer tümör göstergeleri normal değerlerde idi. Hasta daha önce takip edildiği merkezde tiroid fonksiyonları açısından araştırılmış ve tiroid stimüle edici hormon (TSH) düşüklüğü saptanmıştı. Hastanemize müracaatında bu testler tekrarlandı ve TSH 0.01 uIU/ml (normal değer: 0.35-4.94), serbest triiyodotironin (FT3) 5.23 pg/ml (normal değer: 1.71-3.71), serbest tiroksin (FT4) 1.5 ng/dl (normal değer: 0.7-1.48) olarak bulundu. Anti-tiroglobulin antikor (anti-TG): 76.7 IU/ml (normal değer: 0-34) ve antimikrozomal antikor (anti-TPO): 259.81 IU/ml (normal değer: 0-12) pozitifliği mevcuttu. İdrar analizinde hematüri, proteinüri, piyüri ve 24 saatlik idrarda protein 956 mg (normal değer: 0-140) olarak saptandı.

Hastada ateş etiyolojisini ortaya koymak için yapılan Rose Bengal testi pozitif, bunun üzerine çalışılan standart tüp aglutinasyon (STA) testi 1/1280 titrede pozitif olarak saptandı. Kan kültüründe yatışının 3. gününde üreme oldu. Otomatize kan kültür sisteminde (BACTEC, Becton Dickinson, ABD) izole edilen bakterinin kanlı, EMB ve çukolatamsı agara yapılan pasajlarında kanlı ve çukolatamsı agarda düzgün, küçük, yuvarlak, şebnem tanesi şeklinde koloni üremesi tespit edildi. Gram boyamada gram-negatif kokobasillerin görülmesi, katalaz ve oksidaz aktivitesinin pozitif saptanması üzerine etken *Brucella* spp. olarak değerlendirildi. Tür tayininde %5-10 CO₂ ortama gereksinim, üreaz aktivitesi ve H₂S oluşturma özelliği ve süresine bakıldı. Bakterinin %5-10 CO₂ ortamına gereksinim duymadığı, H₂S etkinliğinin az ve kısa sürdüğü görüldü. Bu özelliklerin *Brucella melitensis* ile uyumlu olmasına rağmen, üreaz aktivitesinin pozitif olmasından ve bazı *Brucella abortus* biovarlarında da benzer biyokimyasal özelliklere rastlanabileceğinden dolayı bakterinin türü rapor edilmedi.

Hastaya bruselloz tanısı konularak doksisisiklin (2 x 100 mg/gün) ve rifampisin (1 x 600 mg/gün) başlandı. Batın ultrasonografisi (USG)'nde hepatosplenomegali, sol böbrekte grade 2, sağ böbrekte grade 1 parankim ekojenite artışı belirlendi. Bu bulgular bruselloza sekonder piyelonefrit olarak değerlendirildi. Özel sakroiliyak eklem grafisinde sağ sakroiliyak eklemde düzensizlik ve daralma tespit edildi. Transtorasik ekokardiyografide 3. derece mitral yetmezlik (MY), mitral kapak posterior kuspis üzerinde 12 x 4 mm, anterior kuspis üzerinde 6 x 8 mm şüpheli vejetasyon saptandı. Hasta onamı alınamadığından transözefageal ekokardiyografi yapılamadı. Hastanın tıbbi öyküsünde kardiyolojik bir hastalığının olmaması nedeniyle ekokardiyografi ve kardiyolojik muayene bulguları (üfürüm) endokardit lehine yorumlandı. Mevcut tedavisinin 10. gününde tedaviye tri-

metoprim-sülfametoksazol (TMP-SMX; 3 x 960 mg/gün) ve streptomisin (1 x 1 g/gün) eklendi. Streptomisin 3. hafta sonunda kesildi. Doksisisiklin, rifampisin ve TMP-SMX kombinasyon tedavisinin 6 aya tamamlanmasına karar verildi. Tedavinin 2. haftasında ateş kontrol altına alındı, hastanın efor kapasitesinde belirgin iyileşme ve ESR, CRP değerlerinde belirgin düşme tespit edildi. Tedavinin 4. haftasında TSH, FT3, FT4 ve tiroid antikorları normal değerlerde ölçüldü. İdrarda piyüri ve hematüri bulguları kayboldu. Yine bu dönemde kontrol ekokardiyografisinde vejetasyon görüntüsü kayboldu. Tümör belirteçlerinden CA-125 normal değerlere geriledi.

TARTIŞMA

Primer olarak retiküloendotelial sistem (RES) hastalığı olan brusellozda, %20-60 oranları ile en sık osteoartiküler komplikasyonlar görülür¹. Olgumuzda sağ kalça eklem hareketlerinde ağrı, FABER testinde aynı eklemde ağrı ve kısıtlılık ve pozitif radyolojik bulguları ile sakroileit tanısı konulmuştur. Kas iskelet sistemi yakınmaları olan hastalarda ülkemiz için endemik bir hastalık olan bruselloz öncelikle akla getirilmelidir.

Endokardit komplikasyonu, olguların %2'sinden daha azında görülür, ancak bruselloz kaynaklı ölümlerin çoğundan sorumludur^{1,2}. Endemik bölgelerde ise endokardit komplikasyonunun %7-10'a çıktığı bildirilmektedir³. Olgumuzda endokardit tanısı ekokardiyografide vejetasyon, fizik muayenede yeni saptanan üfürüm ve biyokimyasal bulgularla (ESH, CRP) konulmuştur. Endokardit tedavisinde medikal ve cerrahi tedavi (kapak replasmanı) kombinasyonu önerilmektedir³. Bunun yanında 3-4 antibiyotik kombinasyonunu içeren salt medikal tedavi rejimlerinin de yeterli olduğu bildirilmiştir². Olgumuzda endokardit tanısı konulmasından sonra tedaviye dördü antibiyotik kombinasyonu ile devam edilmiş ve kapak replasmanı planlanmıştır. Hasta operasyonu kabul etmemiştir. Medikal tedavinin 4. haftasında yanıt alınmış, fizik muayene ve EKO'da endokardit bulguları gerilemiştir.

Brucella türleri hastaların idrarlarından izole edilebilmesine rağmen renal tutulum nadir olarak görülmektedir. Renal tutulumla ilişkili olarak interstisyel nefrit, piyelonefrit, ek-südatif glomerülonefrit ve IgA nefropatisi rapor edilmiştir¹. Olgumuzda USG, biyokimyasal ve idrar bulguları ile piyelonefrit tanısı konulmuştur. İdrar kültüründe üreme saptanmamıştır. Piyelonefrit, *Brucella* endokarditinin bir komplikasyonu veya direkt tutulum şeklinde olabilir. Piyelonefrit tanısı konulan olgularda kültürde etken izole edilememesi, birçok sistem ve organa ait semptom ve bulguların eşlik etmesi ve ampirik tedaviden yanıt alınamaması durumlarında, ayırıcı tanıda bruselloz yer almalıdır.

Brusellozun tiroid komplikasyonları oldukça nadirdir. Az sayıda rapor edilen olguların çoğu süpüratif komplikasyonlar şeklindedir^{4,5}. Sırmatel ve arkadaşlarının⁶ bildirdiği bir olgu dışında literatürde subakut tiroidit olgusuna ulaşılamamıştır. Hastamızda tiroid fonksiyon bozukluğunu işaret eden herhangi bir özgül yakınma ve fizik muayene bulgusu yoktur; ancak önceki laboratuvar sonuçlarında TSH düşüklüğünü gösterir bir laboratuvar sonucunun olması nedeniyle tiroid hormon profili tekrar incelenmiştir. Tiroid lojunda ağrı, şişlik, ısı artışı ve kızarıklık gibi inflamasyon bulguları saptanmamıştır. Bu neden-

le *Brucella* spp. nedenli akut süpüratif tiroidit dışlanmış; patolojik tanı için biyopsi planlanmış, ancak hasta onamı alınamadığından yapılamamıştır. FT3 ve FT4 değerlerinde yükselme, TSH seviyesinde azalma ve tiroid otoantikörlerinin pozitif saptanması nedeniyle subakut tiroiditlerin bir türü olan ve patogeneğinde otoimmünitenin yer aldığı subakut sessiz tiroidit olabileceği düşünülmüştür. Viral veya bakteriyel enfeksiyonların seyrinde, bu etkenlerin tiroid proteinlerine benzer proteinler üretmesi durumunda, aktive olmuş T hücrelerinin tiroid dokusuna karşı immün yanıtı neden olarak otoimmün tiroidite yol açtığı, patogeneşte ileri sürülen hipotezlerden biridir^{7,8}. Bu olguda da brusellozun tetiklediği bir otoimmün tiroidit gelişmiş olabilir. Tedavinin 4. haftasında TSH, FT3 ve FT4 değerlerinin normale dönmesi ve otoantikörlerin negatifleşmesi bu görüşü desteklemektedir.

Olgumuzun çeşitli merkezlerde ateş etiyojisi araştırılması esnasında tümör göstergelerinden CA-125 yüksek düzeyde saptanmıştır. Tedavinin 4. haftasında tedaviye yanıt alınması ile birlikte CA-125 değerleri de normal sınırlara gerilemiştir. Bu durum, tümör belirteçlerinin enfeksiyon hastalıklarında da yükselebileceğini ve bu belirteçlerin tanı amacıyla kullanılmasının yanıltıcı olabileceğini vurgulamak adına önemli bir bulgudur.

Brusellozda değişik organ ve sistemlerin tutulumuna bağlı hastalığın belirti ve bulguları çok çeşitli olmaktadır. Bu çeşitlilikten dolayı hastalar başka tanılar almakta ve tedavide gecikmeler görülebilmektedir. Olgumuzda da farklı merkezlerde, tutulan organ ve sistemlere yönelik yapılan ayrıntılı incelemeler esnasında farklı ön tanılar düşünülmüş ve bu nedenle bruselloz tanısı nispeten geç konmuştur. Gecikmiş olgularda ise hastalığın lokalizasyonu artmakta ve çoklu organ tutulumu ile tablo daha da karmaşık hale gelmektedir.

Sonuç olarak, ülkemizde ve dünyanın birçok bölgesinde endemik bir hastalık olan brusellozun değişik klinik tablolarla ortaya çıkabileceği, özellikle subakut ve kronik olgularda tipik bulguların görülemeyebileceği göz önünde bulundurulmalı, ateş ve çoklu organ tutulumlu olgularda bruselloz ayırıcı tanıda yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Young EJ. *Brucella* species, pp: 2669-73. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds), Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2005, 6th ed. Churchill Livingstone, Philadelphia.
2. Fernandez-Guerrero ML. Zoonotic endocarditis. Infect Dis Clin North Am 1993; 7: 135-52.
3. Reguera JM, Alarcon A, Miralles F, Pachon J, Juarez C, Colmenero JD. *Brucella* endocarditis: clinical, diagnostic, and therapeutic approach. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2003; 22: 647-50.
4. Von Graevenitz A, Colla F. Thyroiditis due to *Brucella melitensis* - report of two cases. Infection 1990; 18: 179-80.
5. Vermiglio F, Stassi G, Finocchiaro MD, Trimarchi F. Thyroiditis due to *Brucella melitensis*. J Endocrinol Invest 1995; 18: 308-10.
6. Sirmatel F, Akarsu E. Case report: a brucellosis case with subacute thyroiditis. Mikrobiyol Bul 2004; 38: 149-53.
7. Valtonen VV, Ruutu P, Varis K, Ranki M, Malkamaki M, Makela PH. Serological evidence for the role of bacterial infections in the pathogenesis of thyroid diseases. Acta Med Scand 1986; 219: 105-11.
8. Tomer Y, Davies TF. Infection, thyroid disease, and autoimmunity. Endocr Rev 1993; 14: 107-20.