

# Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi ile Eş Zamanlı Akut Lenfoblastik Lösemi Tanısı Alan Olgu

## A Case of Simultaneous Acute Lymphoblastic Leukemia Diagnosis with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Pınar ÇAYIRÖZ<sup>1</sup>(ID), Mehmet Umut ÇAYIRÖZ<sup>2</sup>(ID), Utku İLTAR<sup>3</sup>(ID), Erdal KURTOĞLU<sup>3</sup>(ID)

<sup>1</sup> Burdur Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Burdur.

<sup>1</sup> Burdur State Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Burdur, Turkey.

<sup>2</sup> Bucak Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Burdur.

<sup>2</sup> Bucak State Hospital, Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Burdur, Turkey.

<sup>3</sup> Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, Antalya.

<sup>3</sup> Antalya Training and Research Hospital, Clinic of Hematology, Antalya, Turkey.

**Makale Atfı:** Çayıröz P, Çayıröz MU, İltar U, Kurtuluş E. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ile eş zamanlı akut lenfoblastik lösemi tanısı alan olgu. Mikrobiyol Bul 2020;54(2):326-333.

### ÖZ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA); ateş yüksekliği, halsizlik, yaygın eklem/vücut ağrısı, ishal, vücudun çeşitli bölgelerinde kanama tablosuyla seyredabilen zoonotik bir hastalıktır. İnsanlarda ölümcül seyredabilen şiddetli bir hastalık oluşturması, aerosollerle bulaşabilme olasılığı ve biyolojik silah olarak kullanıma riski ayrıca günümüzde virüse karşı etkinliği kanıtlanmış özgün bir tedavi ve aşı olmadığı için tüm dünyada halen önemli bir sağlık sorunudur. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekte fakat vasküler endotel hasarı ön planda görülmektedir. Bu nedenle de trombositopeni, anemi, lökopeni gibi hematolojik bulgularla seyretmekte ve bu bulgular hematolojik malignitelerle karışabilmektedir. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) ayırıcı tanılar içinde yer alan ve kemik iliğinde bulunan lenfoid öncül hücrelerde farklılaşmanın bir evresinde meydana gelen mutasyonlar sonucu gelişen bir malignitedir. Bu çalışmada; KKKA ile eş zamanlı tanı alan bir ALL olgusu sunulmuştur. Astım ve tiroid bozukluğu dışında bilinen kronik hastalığı olmayan, kütüphanede çalışmakta olan 43 yaşında kadın hasta yaklaşık 3 haftadır olan ara ara ateş yüksekliği, halsizlik, yaygın eklem ve vücut ağrısı şikayeti ile hastanemize başvurmuştur. Ateş yüksekliği ve fizik muayenede bilateral servikal ve sağ postauriküler lenfadenopatileri bulunan hastanın laboratuvar tetkiklerinde aspartat aminotransferaz: 77 U/L, alanin aminotransferaz: 117 U/L, laktat dehidrogenaz: 616 U/L, hemogloblin: 8.27 g/dl, lökosit: 15.690/mm<sup>3</sup>, nötrofil: 550/mm<sup>3</sup> (%3.5), lenfosit: 6690/mm<sup>3</sup> (%42.6), monosit 7280/mm<sup>3</sup> (%46.4), trombosit: 102.100/mm<sup>3</sup>, C-reaktif protein: 163.6 mg/L saptanması üzerine hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı 5 Ağustos 2019 tarihinde yatırılmıştır. Hastanın ön planda viral enfeksiyon olabileceği düşünülerek istenilen testleri; anti-CMV IgM negatif, anti-CMV IgG pozitif, anti-toksoplazma IgM negatif, anti-toksoplazma IgG pozitif, anti-rubella IgM negatif, anti-rubella IgG pozitif, HBsAg negatif, anti-HBc IgM negatif, anti-HBs pozitif, anti-HAV IgM negatif, anti-HAV IgG pozitif, anti-HCV negatif, anti-HIV negatif, Epstein-Barr virüs (EBV) VCA IgM negatif, EBV VCA IgG pozitif, EBNA IgG pozitif olarak tespit edilmiştir. Brucella Rose Bengal ve Coombs tüp aglütinasyon testi de negatif olarak bulunmuştur. Takibinde sitopeni

**İletişim (Correspondence):** Uzm. Dr. Pınar Çayıröz, Burdur Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, 15030, Burdur, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 248 233 1334, **E-posta (E-mail):** dr\_pinarozkan88@hotmail.com

tablosu derinleşen hasta nötropenik ateş kabul edilerek piperasilin-tazobaktam 4 x 4.5 g/gün başlanması ve iki ünite eritrosit replasman tedavisi planlanmıştır. Bu sırada hastanın öyküsü tekrar sorgulandığında yaklaşık üç hafta önce boynuna kene tutunduğu ve kendisinin keneyi çıkardığı; bundan 4-5 gün sonra da ateş yüksekliği ve grip benzeri şikayetlerinin başladığı, 3-4 gün süren ishal şikayeti olduğu öğrenilmiştir. Anamnez ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak hastanın KKKA olabileceği düşünülmüş ve hasta izole edilmiştir. Hastadan serum örneği alınarak, T.C. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığına gönderilmiştir. İleri tetkik ve tedavi gerekliliği açısından hasta Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesine sevk edilmiştir. Hastanın HSGM'ye gönderilen KKKA serum polimeraz zincir reaksiyonu sonucu pozitif olarak tespit edilmiştir. Konvalesan dönemde olduğu kabul edilen hastaya ribavirin tedavisi başlanmamış, piperasilin-tazobaktam 4 x 4.5 g/gün tedavisine devam edilmiş ve destek tedavisi verilmiştir. Nötropeni, trombositopeni ve lenfositoz tablosu devam eden hastaya hematolojik malignite tetkiki amacıyla hematoloji kliniğine nakil verilmiş ve hastaya hematoloji tarafından yapılan kemik iliği biyopsisi sonucunda; B hücreli ALL tanısı konulmuştur. Hastaya hematoloji tarafından ALL tedavisi için kemoterapi başlanmıştır. Hastanın halen hematoloji kliniğince takibi devam etmekte ve hastaya allojeneik hematopoietik kök hücre nakli planlanmaktadır. Sonuç olarak, KKKA birçok ayırıcı tanı ile karışabilen tanısı zor bir hastalıktır. Bu olgu ile KKKA ve ALL birlikteliğinin tanınal güçlüğüne ve literatürde ilk olmasına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Kırım-Kongo kanamalı ateşi; akut lenfoblastik lösemi; ayırıcı tanı.

## ABSTRACT

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is a zoonotic disease that can be presented with fever, fatigue, generalized joint/body pain, diarrhea and bleeding in various parts of the body. The risk of developing a severe fatal disease in humans, the possibility of being infected with aerosols and the risk of being used as a biological weapon make the disease still an important health problem all over the world as there is no a specific treatment and vaccine that has proven effective against the virus today. The pathogenesis of the disease is not known, but vascular endothelial damage is prominent. Therefore, it progresses with thrombocytopenia, anemia, leukopenia and this hematological findings can be confused with hematological malignancies. Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a malignancy included in differential diagnoses and occurs as a result of mutations occurring at a stage of differentiation in the lymphoid precursor cells in the bone marrow. In this study, we present a case of ALL who was diagnosed with CCHF simultaneously. A 43-year old female patient who works in the library and does not have a chronic disease other than asthma and thyroid disorder, has admitted to our hospital with the complaints of intermittent fever, weakness, generalized joint and body pain for about 3 weeks. She had fever and the physical examination revealed bilateral cervical and right postauricular lymphadenopathies. Her aspartate aminotransferase: 77 U/L, alanine aminotransferase: 117 U/L, lactate dehydrogenase: 616 U/L, hemoglobin: 8.27 g/dl, leukocyte count: 15.690/mm<sup>3</sup>, neutrophil count: 550/mm<sup>3</sup> (%3.5), lymphocyte count: 6690/mm<sup>3</sup> (%42.6), platelet count: 102.100/mm<sup>3</sup>, C-reactive protein: 163.6 mg/L was detected and the patient was hospitalized on 5 August 2019 for further examination and treatment. Considering that the patient may have viral infection in the foreground the requested test results were detected as; anti-CMV IgM negative, anti-CMV IgG positive, anti-toxoplasma IgM negative, anti-toxoplasma IgG positive, anti-rubella IgM negative, anti-rubella IgG positive, HBsAg negative, anti-HBc IgM negative, anti-HBs positive, anti-HAV IgM negative, anti-HAV IgG positive, anti-HCV negative, anti-HIV negative, Epstein-Barr virus (EBV) VCA IgM negative, EBV VCA IgG positive, EBV EBNA IgG positive. Brucella Rose Bengal and Coombs tube agglutination was found be negative. As the cytopenia of the patient deepened, the patient was accepted to have neutropenic fever and it was planned to start piperacillin-tazobactam 4 x 4.5 g/day and two units of erythrocyte replacement therapy. When the patient's history was questioned again, it was learned that she had a tick on her neck about three weeks ago and she had removed the tick herself; 4-5 days later she had the complaints of fever and flu like symptoms and also diarrhea complaints lasting for 3-4 days. Considering the current anamnesis and laboratory findings, the patient was thought to have CCHF and the patient was isolated. The serum sample taken from patient with an initial diagnosis of CCHF and sent to Department of Microbiology Reference Laboratory Public Health Agency of Turkey. The patient

was referred to the Antalya Training and Research Hospital. The patient's CCHF serum result was positive. Ribavirin treatment was not initiated in the patient who was accepted to be in the convalescence period, piperacillin-tazobactam 4 x 4.5 g/day treatment was continued and supportive treatment was given. In the follow-up, as the patient's neutropenia, thrombocytopenia and lymphocytopenia still continuing, she was transferred to hematology clinic for malignancy examination and bone marrow biopsy performed by hematology and B cell ALL was diagnosed. She was accepted to be convalescent in terms of CCHF and chemotherapy was started for ALL treatment by hematology. The patient is still being followed up by the hematology clinic and allogenic hematopoietic stem cell transplantation is planned for the patient. As a result, CCHF is a disease that can be confused with many differential diagnosis. With this case, it is aimed to draw attention to the diagnostic difficulties of CCHF and ALL and to be the first case in the literature.

**Keywords:** *Crimean-Congo hemorrhagic fever; acute lymphoblastic leukemia; differential diagnosis.*

## GİRİŞ

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA); enfekte kene ısırığı, enfekte hayvanın kan ve vücut sıvıları ile temas sonucu ya da nozokomiyal olarak bulaşabilen zoonotik bir hastalıktır<sup>1-3</sup>. Keneler virüsün hem etkeni hem de rezervuarıdır. Etken, Bunyaviridae ailesinin Nairovirus cinsine dahil olup, dünya genelinde geniş bir coğrafik alana yayılmıştır. İnsanlarda ölümcül seyredabilen şiddetli bir hastalık oluşturması, aerosollerle insandan insana bulaşabilme olasılığı ve biyolojik silah olarak kullanılma riski ayrıca günümüzde virüse karşı etkinliği kanıtlanmış özgün bir tedavi ve aşı olmadığı için tüm dünyada halen önemli bir sağlık sorunudur<sup>3,4</sup>. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, vasküler endotel hasarı ön planda görülmektedir<sup>5,6</sup>. Hastalığın seyrinde trombositopeni, lökopeni, anemi, aktif parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) ve protombin zamanı (PT)'nda uzama, aspartat aminotransferaz (AST)-alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, laktat dehidrogenaz (LDH) yüksekliği, kreatin kinaz yüksekliği gibi bulgular görülebilmekte ve bu bulgular diğer hastalıklarla karışabilmektedir. Ayırıcı tanıda Bruselloz, leptospiroz, riketsiyoz ya da diğer viral kanamalı ateşler gibi enfeksiyöz hastalıklar olabileceği gibi; hematolojik maligniteler, B12 eksikliği gibi enfeksiyöz olmayan hastalıklar da yer almaktadır. Akut lenfoblastik lösemi (ALL) bu ayırıcı tanıları içinde yer alan ve kemik iliğinde bulunan lenfoid öncül hücrelerde farklılaşmanın bir evresinde meydana gelen mutasyonlar sonucu gelişen bir malignitedir<sup>7</sup>. Olguların üçte ikisi çocuklukta görülmektedir ve erişkin yaş grubunda ikinci en sık görülen akut lösemi tipidir<sup>7</sup>. Erişkin hastalarda tam remisyona rağmen büyük kısmında relaps geliştiği gösterilmiştir<sup>8</sup>. Literatürde, bu iki hastalığın bir arada görüldüğü olgu bildirimine rastlanmamıştır. Literatürde ilk olması ve KKKA açısından endemik olmayan Burdur ili açısından önemli olan bu raporda, KKKA ile eş zamanlı tanı konulan bir ALL olgusunun sunulması amaçlanmıştır.

## OLGU SUNUMU

Astım ve tiroid bozukluğu dışında bilinen kronik hastalığı olmayan, Burdur ilinde kütüphanede çalışmakta olan 43 yaşında kadın hasta, yaklaşık 3 haftadır var olan ara ara ateş yüksekliği, halsizlik, yaygın eklem ve vücut ağrısı şikayetleri ile Ağustos 2019 tarihinde polikliniğimize başvurdu. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, bilinci açık, koopere ve oryante olduğu belirlendi. Ateşi 38.1°C olup diğer vital bulguları stabildi. Bilateral

servikal ve sağ postauriküler lenfadenopati dışında orofarinks normal ve diğer sistem muayeneleri olağan bulundu. Laboratuvar tetkiklerinde aspartat aminotransferaz (AST): 77 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 117 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH): 616 U/L, hemoglobin: 8.27 g/dl, lökosit: 15.690/mm<sup>3</sup>, nötrofil sayısı: 550/mm<sup>3</sup> (%3.5), lenfosit sayısı: 6690/mm<sup>3</sup> (%42.6), monosit sayısı: 7280/mm<sup>3</sup> (%46.4), trombosit sayısı: 102.100/mm<sup>3</sup>, C-reaktif protein (CRP): 163.6 mg/L olarak saptanması üzerine hasta 5 Ağustos 2019 tarihinde ileri tetkik ve tedavi amacıyla yatırıldı. Takibinde iki kan kültürü alınarak tam idrar tetkiki yapıldı. Akciğer filminde infiltrasyon tespit edilmedi. Tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda belirlendi. Ön planda viral enfeksiyon olabileceği düşünülerek hastaya intravenöz hidrasyon ve semptomatik tedavi başlandı. Hemogramında lenfomonositoz, nötropeni, trombositopeni ve anemisi olan hastanın olası viral enfeksiyonlar açısından istenilen testleri; anti-CMV IgM negatif, anti-CMV IgG pozitif, anti-toksoplazma IgM negatif, anti-toksoplazma IgG pozitif, anti-rubella IgM negatif, anti-rubella IgG pozitif, HBsAg negatif, anti-HBc IgM negatif, anti-HBs pozitif, anti-HAV IgM negatif, anti-HAV IgG pozitif, anti-HCV negatif, anti-HIV negatif, Epstein-Barr virüs (EBV) VCA IgM negatif, EBV VCA IgG pozitif, EBV EBNA IgG pozitif olarak tespit edildi. Brucella Rose Bengal ve Coombs tüp aglütinasyon testi negatif olarak bulundu. Hastanın bir gün sonraki kontrol tetkiklerinde AST: 92 U/L, ALT: 121 U/L, INR: 1.06, PT: 10.7 sn, aPTT: 22.8 saniye, LDH: 536 U/L, CK: 17 U/L, CRP: 126.6 mg/L, sedimentasyon hızı: 47/saat ve hemoglobin: 6.39 g/dl, lökosit sayısı: 12.490/mm<sup>3</sup>, nötrofil sayısı: 290/mm<sup>3</sup> (%2.3), lenfosit sayısı: 10.080/mm<sup>3</sup> (%80.7), trombosit sayısı: 54.300/mm<sup>3</sup> olarak tespit edildi (Tablo I).

**Tablo I.** Olgunun Laboratuvar Takip Sonuçları

Parametreler	Günler	
	1	2
Lökosit	15.690/mm <sup>3</sup>	12.490/mm <sup>3</sup>
Nötrofil	550/mm <sup>3</sup>	290/mm <sup>3</sup>
Lenfosit	6690/mm <sup>3</sup>	10.080/mm <sup>3</sup>
Hemoglobin	8.27 g/dl	6.39 g/dl
Trombosit	102.100/mm <sup>3</sup>	54.300/mm <sup>3</sup>
ALT	117 U/L	121 U/L
AST	77 U/L	92 U/L
LDH	616 U/L	536 U/L
CK	-	17 U/L
PT	-	10.7 sn
aPTT	-	22.8 sn
INR	-	1.06
CRP	163.6 mg/L	126.6 mg/L

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, LDH: Laktat dehidrogenaz, CK: Kreatin kinaz, INR: International normalized ratio, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, PT: Protrombin zamanı, CRP: C-reaktif protein.

Sitopeni tablosu derinleşen hastada aktif kanama bulgusu tespit edilmedi. Nötropeni ateş kabul edilerek piperasilin-tazobaktam 4 x 4.5 g/gün başlanması ve 2 ünite eritrosit süspansiyonu verilmesi planlandı. Bu sırada hastanın öyküsü tekrar sorgulandığında yaklaşık 3 hafta önce Burdur ili Yeşilova ilçesinin Kırılı Köyü'nde boynuna kene tutunduğu ve kendisinin keneyi çıkardığı; bundan 4-5 gün sonra da ateş yüksekliği ve grip benzeri şikayetlerinin başladığı, 3-4 gün süren ishal şikayeti olduğu öğrenildi. Tarif edilen bölgede herhangi bir kızarıklık ve lezyon tespit edilmedi. Mevcut anamnez ve laboratuvar bulguları göz önüne alınarak hastanın KKKA olabileceği düşünülerek hasta izole edildi. Hastadan KKKA ön tanısıyla serum örneği alınarak, T.C. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü (HSGM) Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığına (MRLDB) gönderildi. İleri tetkik ve tedavi amaçlı Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniğine sevk edildi. Hastanın HSGM'ye gönderilen KKKA serum polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) sonucu pozitif olarak tespit edildi. Yaklaşık 3 hafta önce kene teması öyküsü olan; 4-5 gün sonrasında ateş, grip benzeri şikayetler ve ishali gelişen; bu şikayetleri gerileyen fakat ateş yüksekliği devam eden; aktif kanama bulgusu olmayan; semptomların başlangıcından yaklaşık 15-20 gün geçmiş olması nedeniyle hastanın konvalesan dönemde olduğu kabul edilerek ribavirin tedavisi başlanmamış, piperasilin-tazobaktam 4 x 4.5 g/gün tedavisine devam edilmiş ve destek tedavisi verilmiştir. KKKA açısından konvalesan dönemde olmasına rağmen nötropeni, trombositopeni ve lenfositoz tablosu devam eden hasta hematolojik malignite tetkik amacıyla hematoloji kliniğine nakil verildi. Hastanın hematoloji tarafından yapılan kemik iliği biyopsisi sonucunda; hiperselüler kemik iliği, ilik mesafesinde %90 oranında TdT (kontrollü), CD10, CD79a, CD20 pozitif ve CD2, CD3, MPO, glikoforin-A, HLADR, CD33, CD13 negatif blastlar görülmesi üzerine hastaya B hücreli ALL tanısı konuldu. KKKA açısından konvalesan dönemde kabul edilen hastaya hematoloji tarafından ALL tedavisi için kemoterapi başlandı. Hastanın halen hematoloji kliniğince takibi devam etmektedir ve hastaya allojeneik hematopoietik kök hücre nakli yapılması planlanmıştır.

## TARTIŞMA

KKKA genellikle kırsal kesimde yaşayan ve hayvancılıkla uğraşanlarda görülen; cilt, mucoza ve organ kanamalarıyla birlikte ağır seyredabilen kenelerle bulaşan viral kanamalı ateş grubunda bir hastalıktır<sup>2</sup>. Öyküde kene tutunması sorgulanması çok önemli olup olguların %60'ında bu öykü alınabilmektedir<sup>9</sup>. Olgumuz kütüphanede çalışmakta olup hayvan teması olmaması nedeniyle başlangıçta KKKA düşünülmemiş, sonrasında öyküsü derinleştirildiğinde kırsal bölgeye seyahat ettiği ve bu sırada kene tutunduğu öğrenilmiştir. Olguların büyük çoğunluğu nisan ile eylül ayları arasındaki dönemde görülmektedir ve insidans haziran-temmuz aylarında pik yapmaktadır<sup>10-12</sup>. Bizim olgumuz da literatürle uyumlu olarak ağustos ayında, olgu sayısında artış görülen dönemde başvurmuştur.

Ülkemizde ilk KKKA olgu bildirimini 2002 yılında Tokat ilinde yapılmış olup, 2003 yılından bu yana bildirim zorunlu hastalıklar içinde yer almaktadır<sup>13</sup>. Orta, Doğu Anadolu bölgeleri ve Karadeniz'in batı ve güney kesimleri endemik bölgeler olup birçok olgu bil-

dirimi bulunmaktadır. Bunun yanında Batı Anadolu bölgelerinde sporadik olarak görülmektedir<sup>9</sup>. Olgumuz 2019 yılında Burdur ilinde görülen ilk olgu özelliğini taşımaktadır<sup>14</sup>.

KKKA'nın; virüsün vücuda girişinden sonra vasküler endotel hasarı sonucu geliştiği düşünülmektedir<sup>5,6</sup>. Bunun sonucunda hastalarda lökopeni, trombositopeni, anemi ve karaciğer enzimlerinde yükselme gibi laboratuvar bulguları görülmektedir ve hastalığın prognozunda önemlidir<sup>15,16</sup>. KKKA'nın başlangıç semptomları ve laboratuvar bulguları nonspesifik olduğu için birçok enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan hastalıkla karışabilmektedir. Ülkemizde yapılan çeşitli çalışmalarda; Karakeçili ve arkadaşları<sup>2</sup> Bruselloz ile eş zamanlı KKKA olgusu bildirirken, Almış ve arkadaşları<sup>17</sup> ise KKKA ile karışan bir Bruselloz olgusu bildirmişlerdir. KKKA ile karışabilen enfeksiyon dışı hastalıklardan biri ise lösemilerdir. ALL, kemik iliğindeki lenfoid öncül hücrelerin farklılaşmasında meydana gelen birtakım mutasyonlar sonucu gelişen bir hematolojik malignitedir<sup>7</sup>. Çeşitli prognostik faktörleri ve alt tipleri mevcuttur. Genellikle çocukluk çağında görülmekte iken yetişkin çağda görülmesi kötü prognostik faktördür<sup>18</sup>. Olgumuza; anemi ve trombositopeni yanında lenfositoz ve lökositoz görülmesi nedeniyle olası hematolojik maligniteler açısından kemik iliği biyopsisi yapılmış ve blastların görülmesiyle hematoloji kliniğince ALL tanısı konulmuştur. Literatüre bakıldığında KKKA ile birlikte tanı alan bir kronik miyeloid lösemi olgusu bildirimini görülmüştür<sup>19</sup>. Ülkemizde yapılan bir çalışmada da endemik bir bölgede KKKA semptomları ile başvuran bir hasta hızlı gelişen fulminan kanama diyatezi ve çoklu organ yetmezliği ile kaybedilmiş, olgunun postmortem periferik yayma sonucu ile kronik lenfositik lösemi tanısı aldığı ve KKKA için gönderilen test sonuçlarının negatif geldiği bildirilmiş ve KKKA ayırıcı tanısında akla lösemilerin gelmesi gerektiği vurgulanmıştır<sup>20</sup>. Literatürde KKKA ile eş zamanlı tanı alan ALL olgusuna rastlanmamış olup bu olgu literatürdeki ilk olgu özelliğini taşımaktadır.

KKKA'nın kliniğine bakıldığında inkübasyon, prehemorajik, hemorajik ve konvalesan dönem iyileşme dönemi olmak üzere dört evre görülmektedir<sup>1</sup>. İnkübasyon dönemi, virüsün bulaş yoluna, virüs miktarına ve bağışıklık sistemine göre değişmekle birlikte, 3-14 gün arasında olduğu bildirilmektedir. İnkübasyon döneminden sonra ateş yüksekliği, grip benzeri semptomlar, ishal, yüz ve konjunktivalarda kızarıklık, döküntü gibi semptomların görüldüğü prehemorajik dönem görülmektedir. Daha sonrasında ise vücutta çeşitli bölgelerde görülen kanamalarla seyreden hemorajik evre görülmektedir. Ölüm genellikle 5-14. günler arasında gözlenmektedir. Hayatta kalan bireylerde genellikle hastalığın başlangıcından 10-20 gün sonra ise konvalesan dönem başlamaktadır<sup>1</sup>. Olgumuzda yaklaşık üç hafta önce kene teması öyküsü olması; 4-5 gün sonrasında ateş, grip benzeri şikayetler ve ishalinin gelişmesi ve bu şikayetlerinin gerilemesi; aktif kanama bulgusu olmaması ve semptomlarının başlangıcından yaklaşık 15-20 gün geçmiş olması nedeniyle hasta konvalesan dönemde kabul edildi.

Hastalığın tanısında en sık hasta serumunda IgM, IgG antikoru saptanması veya PCR yöntemleri kullanılmaktadır. PCR hastalığın tanısında duyarlı, özgül ve hızlı bir yöntemdir<sup>1</sup>. IgM ve IgG hastalığın yaklaşık 6-7. günlerinden itibaren serumda pozitif olarak tespit edilebilmekte; IgM dördüncü aya kadar, IgG ise en az hastalığın beşinci yılına kadar

pozitif kalabilmektedir<sup>1</sup>. Viremi 10-12 gün sürebildiği için bu dönemde hastalarda PCR pozitifliği tespit edilebilir<sup>1</sup>. Olgumuz kene ısırma tarihini net olarak hatırlamamakla birlikte, viremik dönemin sonuna doğru yakalanmış ve PCR ile tanı konulmuştur.

KKKA'nın spesifik bir tedavisi mevcut olmayıp, ön planda destek tedavisi yer almaktadır. Sıvı replasman tedavisi, kanaması olan olgularda buna yönelik kan ürünlerinin replasmanı önceliklidir. Yapılan çalışmalarda hastalığın erken döneminde özellikle vireminin olduğu ilk yedi gün ribavirin kullanılmasının etkili olduğu bildirilmektedir<sup>9</sup>. Bizim olgumuz geç dönemde gelen bir olgu olduğu ve konvalesan dönemde olduğu kabul edildiği için öncelikli olarak ribavirin tedavisi verilmesi planlanmamıştır. Nötropenik ateş tablosu nedeniyle piperasilin-tazobaktam 4 x 4.5 g/gün tedavisine devam edilmiş ve eritrosit süspansiyonu ile intravenöz sıvı replasman destek tedavisi verilmiştir. Olgumuza hematoloji kliniği tarafından ALL tanısı konulduktan sonra buna yönelik kemoterapi protokolü başlanmış ve immünsupresyonuna bağlı gelişebilecek enfeksiyonlara karşı profilaktik tedaviler verilmiştir. Hastanın halen hematoloji kliniğince takibine devam edilmekte olup hastaya allojeneik hematopoietik kök hücre nakli planlanmaktadır.

Sonuç olarak, KKKA birçok ayırıcı tanı ile karışabilen tanısı zor bir hastalıktır. Bu ayırıcı tanıları içinde yer alan lösemiler, hasta sağkalımı açısından erken tanıda akla gelmesi gereken önemli bir hastalık grubudur. Bu olgu ile KKKA ve ALL birlikteliğinin tanısal güçlüğüne ve literatürde ilk olmasına dikkat çekilmesi amaçlanmıştır.

## TEŞEKKÜR

Olgunun laboratuvar tanısı için desteğinden dolayı T.C. HSGM Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarı Daire Başkanlığı çalışanlarına teşekkür ederiz.

## ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

## KAYNAKLAR

1. Ser Ö, Çetin H. Kırım-Kongo kanamalı ateşinin güncel durumu. TAF Prev Med Bull 2016; 15(1): 58-68.
2. Karakeçili F, Çıkman A, Akın H, Gülhan B, Özççek A. Endemik bir bölgede bruselloz ve Kırım-Kongo kanamalı ateşi koenfeksiyonu olgusu. Mikrobiyol Bul 2016; 50(2): 322-7.
3. Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Turkey: a zoonosis which can cause nosocomial infection: invited commentary. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008; 28(5): 677-9.
4. Ergönül Ö, Keske Ş, Çeldir MG, Kara İA, Pshenichnaya N, Abuova G, et al. Systematic review and meta-analysis of postexposure prophylaxis for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus among healthcare workers. Emerg Infect Dis 2018; 24(9): 1642-8.
5. Aksoy D, Barut H, Duygu F, Çevik B, Kurt S, Sümbül O. Characteristics of headache and its relationship with disease severity in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. Agri 2018; 30(1): 12-7.
6. Gul S, Ozturk DB, Kisa U, Kacmaz B, Yesilyurt M. Procalcitonin level and its predictive effect on mortality in Crimean-Congo hemorrhagic fever patients. Jpn J Infect Dis 2015; 68(6): 511-3.
7. Terwilliger T, Abdul-Hay M. Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update. Blood Cancer J 2017; 7(6): 1-12.

8. Kozłowski P, Lennmyr E, Ahlberg L, Bernell P, Hulegardh E, Karbach H et al. Age but not Philadelphia positivity impairs outcome in older/elderly patients with acute lymphoblastic leukemia in Sweden. *Eur J Haematol* 2017; 99(2): 141-9.
9. Sağmak Tartar A, Balın ŞÖ, Akbulut A, Demirdağ K. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: epidemiological and clinical evaluation. *Turkiye Parazitolojisi Dergisi* 2019; 43(1): 26-9.
10. Gozdas HT. Evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever suspected cases admitted to a secondary care hospital in Kastamonu, Turkey between 2014-2017. *Afr Health Sci* 2019; 19(1): 1433-40.
11. Bastug A, Kayaaslan B, Kazancioglu S, Aslaner H, But A, Akinci E, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: Prognostic factors and the association of leukocyte counts with mortality. *Jpn J Infect Dis* 2016; 69(1): 51-5.
12. Erenler AK, Kulaksiz F, Ülger H, Çapraz M, Tomak L, Baydin A. Predictors of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the emergency department. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(20): 3811-6.
13. Uyar Y, Çarhan A. Kırım-Kongo kanamalı ateşinin ülkemizdeki epidemiyolojisi. *Türk Hij Den Biyol Derg* 2009; 66(2): 13-6.
14. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Dairesi Başkanlığı. KKKKA İstatistik Verileri. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-kkka/zoonotikvektorel-kkka-istatistik>.
15. Demirpençe Ö, Doğan HO, Erşan S, Şahin M, Şahin H, Bakır M. Presepsin levels of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Jpn J Infect Dis* 2016; 69(6): 505-9.
16. Yılmaz M, Elaldi N, Bağcı B, Sari I, Gümüş E, Yelkovan I. Effect of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 promoter polymorphisms on course of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkish patients. *J Vector Borne Dis* 2015; 52(1): 30-5.
17. Almış H, Yakıncı C. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ile karışan bir bruselloz olgusu. *Mikrobiyol Bul* 2012; 46(3): 475-9.
18. Çiftçiler R, Sevindik ÖG, Tekgündüz AİE, Erkurt MA, Vural F, Turgut B, et al. Acute lymphoblastic leukemia in routine practice: a Turkish multicenter study. *Turk J Haematol* 2019; 36(3): 169-177.
19. Coetzee MJ, Blumberg LH, Paweska JT, Leman P, Swanepoel R, de Kock Andre. Crimean-Congo haemorrhagic fever presenting with undiagnosed chronic myeloid leukaemia. *South African J Infect Dis* 2017; 32(4): 142-4.
20. Elçi Ü, Talay S, Arslan Z, Kapkın O. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ön tanısıyla kabul ve tedavi edilen bir kronik lenfositik lösemi olgusu. *Türk Anest Rean Der* 2012; 40(3): 163-8.