

Lenfoproliferatif Hastalıklarla Karışan Bir Kronik Q Ateşi Endokarditi Olgusu

A Case of Chronic Q Fever Endocarditis Mimicking Lymphoproliferative Disorders

Gülşah TUNÇER¹(ID), Selçuk KILIÇ²(ID), Seniha BAŞARAN¹(ID), Simge ERDEM³(ID), Serap ŞİMŞEK YAVUZ¹(ID), Haluk ERAKSOY¹(ID)

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

¹ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey.

² Türk Halk Sağlığı Enstitüsü, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları, Ankara.

² Turkish Public Health Institute, Department of Reference Microbiology Laboratories, Ankara, Turkey.

³ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, İstanbul.

³ Istanbul University Istanbul Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Istanbul, Turkey.

*Bu çalışma, XVIII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları (Klimik 2017) (22-26 Mart 2017, Antalya) Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Makale Atfı: Tunçer G, Kılıç S, Başaran S, Erdem S, Şimşek Yavuz S, Eraksoy H. Lenfoproliferatif hastalıklarla karışan bir kronik Q ateşi endokarditi olgusu. Mikrobiyol Bul 2021;55(4):642-647.

ÖZ

Q ateşi, *Coxiella burnetii*'nin yaptığı zoonotik bir hastalıktır. Bu çalışmada kronik seyri nedeniyle oldukça geç tanı alan, lenfoproliferatif hastalıklarla karıştırılan kronik bir Q ateşi endokarditi olgusu sunulmuştur. Otuz dokuz yaşında, Çatalca'da yaşayan ve ailesi hayvancılık yapan erkek hasta, halsizlik ve çabuk yorulma yakınmasıyla başvurmuştur. Öyküsünde romatizmal kalp kapak hastalığı nedeniyle 29 yıl önce aort kapak replasmanı, üç yıl önce ise yeniden aort kapak replasmanı ve asendan aort greftleme ameliyatı olduğu öğrenilmiştir. Hastanın ikinci ameliyatının, olası enfektif endokardit nedeniyle yapıldığı ancak etkenin tanımlanamadığı öğrenilmiştir. Altı ay önce dış merkezde yapılan incelemesinde; masif hepatosplenomegali, pansitopeni, hipergamaglobulinemi, "M-spike" ve β -2 mikroglobulinemi saptanması üzerine lenfoproliferatif hastalık düşünülerek hastanemiz Hematoloji Polikliniğine yönlendirilmiştir. Yapılan kemik iliği biyopsisinin histopatolojik incelemesinde lenfoplazmositer lenfoma saptanmaması üzerine sekonder enfeksiyöz süreçlerin gözden geçirilmesi için polikliniğimize yönlendirilmiştir. Fizik muayenesi, hepatosplenomegali ve parmaklardaki çomaklaşma bulguları dışında doğal olarak gözlenmiştir. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 3800/ μ l, trombosit sayısı 148000/ μ l, total protein 10.9 gr/dl, gama globulin 5.9 gr/dl, romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) pozitif. Protez kapağı ve grefti olan, ailesi hayvancılıkla uğraşan ve taze süt, peynir tüketimi olan, muayenesinde masif hepatosplenomegali ve parmaklarda çomaklaşma saptanan hastada ön tanı olarak bruselloz, kronik Q ateşi ve viseral layşmaniyaz düşünülmüştür. Hastadan alınan üç set kan kültüründe üreme olmamıştır. Wright testi, *Leishmania* ELISA IgG + IgM negatif saptanmıştır. Kemik iliği biyopsisi tekrar incelenmiş, hücre içi amastigot görülmemiştir. İndirekt immünofloresan antikor (IFA) yöntemiyle bakılan *Coxiella* faz I IgG: 1/132071 titrede pozitif olarak saptanmıştır. Transözofageal ekokardiyografide endokardit düşündürülecek lezyon görülmemiştir. Pozitron Emisyon

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Gülşah Tunçer, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye. E-posta (E-mail): gulsah_durak_51@hotmail.com

Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografisinde protez kapak çevresinde ve proksimalindeki greftte artmış florodeoksiglukoz tutulumu görülmüştür. Hastaya bu bulgularla kesin Q ateşi endokarditi ve aort grefti enfeksiyonu tanısı konulmuştur. Hastaneye yatış önerilerini reddetmesi üzerine oral hidroksiklorokin 3 x 400 mg ve doksisislin 2 x 100 mg başlanmıştır. Ancak yedi gün sonra tedavisini kendi kendine sonlandırdığı; bundan üç gün sonra gelişen intrakraniyal kanama nedeniyle opere edildiği başka bir hastanede öldüğü öğrenilmiştir. *C.burnetii* makrofajlarda çoğaldığı ve uzun süreli bakteriyemiye sebep olduğu için, sürekli antijenik uyarıya bağlı olarak sıklıkla hepatosplenomegali ve hipergamaglobulinemi gelişmesine neden olmaktadır. Hasta serumunda immün kompleksler ve otoantikolar sıklıkla belirlenir. Oluşan otoantikolar, semptomların çoğundan sorumludur ve hastalığın endemik olmadığı bölgelerde hastaların otoimmün, romatolojik ya da hematolojik hastalık gibi yanlış tanımlanmasına neden olabilir. Endokardite eğilimi olan hastalarda, özellikle kırsal bölgede yaşayanlarda olmak üzere, açıklanamayan hepatosplenomegali, akut faz reaktanlarının yüksekliği, hipergamaglobulinemi, RF ve ANA pozitifliği varsa, kronik Q ateşi endokarditi akla gelmeli ve *Coxiella* Faz I IgG testi yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Q ateşi; endokardit; lenfoproliferatif hastalık; hepatosplenomegali.

ABSTRACT Q fever is a zoonosis caused by *Coxiella burnetii*. In this report, a case of chronic Q fever endocarditis with pancytopenia and hypergammaglobulinemia mimicking a lymphoproliferative disease was presented. A 39-years-old male living in Çatalca and whose family is engaged in animal husbandry admitted with the complaints of weakness and fatigue. The patient had aortic valve replacement 29 years ago and had aortic valve re-replacement, and ascending aorta grafting because of endocarditis three years ago. It was revealed that the second operation of the patient was due to possible infective endocarditis, but no definitive agent could be identified. He was evaluated for massive hepatosplenomegaly, pancytopenia, hypergammaglobulinemia, presence of M-spike and elevated β -2 microglobulin levels and was referred to our hematology clinic with a preliminary diagnosis of lymphoproliferative disease. Lymphoplasmacytic lymphoma was excluded with the result of bone marrow biopsy and he was referred to our clinic for the investigation of possible infectious etiologies. We detected hepatosplenomegaly and finger clubbing. His blood analyses were normal except for the following: leukocyte count 3800/ μ l, platelet count 148000/ μ l, gamma globulin 5.9 gr/dl, rheumatoid factor (RF) and antinuclear antibody (ANA) positivity. Chronic Q fever endocarditis was suspected and *C.burnetii* Phase I IgG test was found positive in 1/132071 titers. Although transesophageal echocardiography showed no lesion of endocarditis, positron emission tomography/computed tomography revealed increased fluorodeoxyglucose uptake around the prosthetic heart valve and graft. The patient was diagnosed as having Q fever endocarditis and graft infection. He refused hospitalization and was started on hydroxychloroquine and doxycycline treatment. The patient stopped taking these antibiotics by himself seven days after the diagnosis. He was admitted with a headache to another hospital and operated for an intracranial hemorrhage and died shortly after. Apart from unfamiliarity, wide range of clinical presentations of disease could also lead to delayed diagnosis. Among patients with chronic Q fever, continuous bacteremia and antigenic stimulus causes inflammatory syndrome with hepatosplenomegaly, hypergammaglobulinemia and, presence of autoantibodies which leads to misdiagnoses of rheumatologic, autoimmune or hematologic diseases. Chronic Q fever should be investigated in patients with known valvulopathy and chronic hepatomegaly or splenomegaly, pancytopenia, hypergammaglobulinemia, and unexplained autoantibody positivity.

Keywords: Q fever; endocarditis; lymphoproliferatif disorders; hepatosplenomegaly.

GİRİŞ

Q ateşi; gram-negatif, hareketsiz, pleomorfik ve zorunlu hücre içi bir bakteri olan *Coxiella burnetii*'nin yaptığı zoonotik bir hastalıktır. Koyun, keçi ve sığır; bu mikroorganizmanın en önemli rezervuarlarıdır. Mikroorganizmanın insanlara bulaşması, enfekte hayvanların doğum yaptığı sırada oluşan aerosollerin inhalasyonu, intradermal ino-

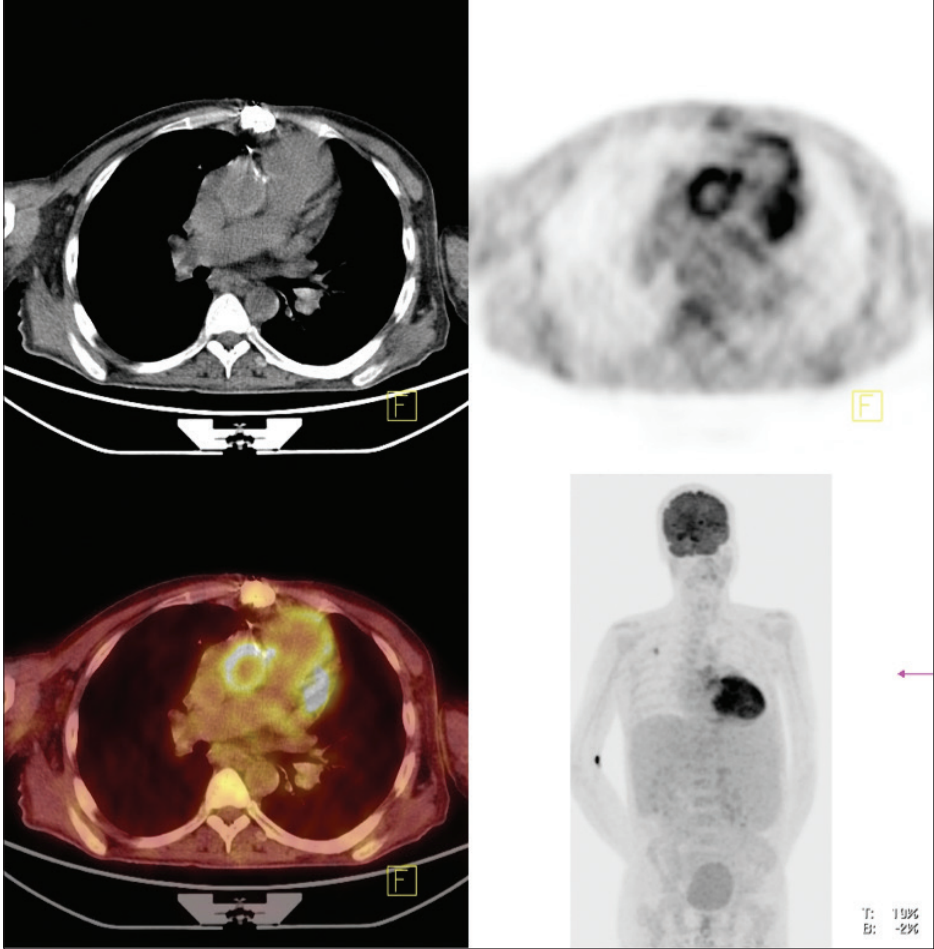
külasyonla, kontamine sütle veya transplasental yolla olur. Akut enfeksiyon en sık grip benzeri hastalık, pnömoni veya hepatite neden olurken, kronik enfeksiyon genellikle infektif endokardite, damar grefti enfeksiyonlarına ve osteomyelite yol açar¹. Bu çalışmada kronik seyri nedeniyle tanısı oldukça geç konulan, lenfoproliferatif hastalıklarla karıştırılan kronik bir Q ateşi endokarditi olgusu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Çatalca'da yaşayan ve ailesi hayvancılıkla uğraşan 39 yaşında erkek hasta, halsizlik ve çabuk yorulma yakınmasıyla başvurdu. Öyküsünde romatizmal kalp kapak hastalığı nedeniyle 29 yıl önce aort kapak replasmanı, üç yıl önce ise yeniden aort kapak replasmanı ve asendan aort greftleme ameliyatı olduğu öğrenildi. Hastanın ikinci ameliyatının, olası infektif endokardit nedeniyle yapıldığı, ancak herhangi bir etkenin tanımlanamadığı öğrenildi. Altı ay önce dış merkezde yapılan incelemelerinde masif hepatosplenomegali, pansitopeni, hipergamaglobulinemi, "M-spike" (1.8 gr/dl) ve β -2 mikroglobulinemi (13770 ng/ml) saptanması üzerine lenfoproliferatif hastalık düşünülerek hastanemiz Hematoloji Polikliniğine yönlendirildi. Multipl miyelom, Waldenström makroglobulinemisi ön tanılarıyla yapılan kemik iliği biyopsisinin histopatolojik incelemesinde lenfoplazmositer lenfoma saptanmaması üzerine sekonder enfeksiyöz süreçlerin gözden geçirilmesi için polikliniğimize yönlendirildi. Fizik muayenesi hepatosplenomegali ve parmaklardaki çomaklaşma bulguları dışında doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde lökosit sayısı 4800/ μ l, trombosit sayısı 148000/ μ l, serum CRP 15 mg/l, total protein 10.9 gr/dl, albümin 3.0 gr/dl, gama globulin 5.9 gr/dl, eritrosit sedimentasyon hızı 71 mm/saat, RF ve ANA pozitif. Protez kapağı ve grefti olan, ailesi hayvancılıkla uğraşan ve taze süt, peynir tüketimi olan, muayenesinde masif hepatosplenomegali ve parmaklarda çomaklaşma saptanan hastada ön tanı olarak Bruselloz, kronik Q ateşi ve viseral layşmanyaz düşünüldü. Hastadan alınan üç set kan kültüründe üreme olmadı. Wright testi, *Leishmania* ELISA IgG + IgM negatif saptandı. Kemik iliği biyopsisi tekrar incelendi, hücre içi amastigot görülmedi. IFA yöntemiyle bakılan *Coxiella* faz I IgG: 1/132071 titrede pozitif. Transözofageal ekokardiyografide endokardit düşündürcek lezyon görülmedi. Pozitron Emisyon Tomografisi/Bilgisayarlı Tomografisi (PET/BT)'nde santral sinir sisteminde tutulum görülmezken, protez kapak çevresinde ve proksimalindeki greftte artmış florodeoksiglukoz tutulumu görüldü (Şekil 1). Hastaya bu bulgularla kesin Q ateşi endokarditi ve aort grefti enfeksiyonu tanısı konuldu. Hastaneye yatış önerilerini reddetmesi üzerine oral hidroklorokin 3 x 400 mg ve doksisisiklin 2 x 100 mg başlandı. Ancak yedi gün sonra tedavisini kendi kendine sonlandırdığı; bundan üç gün sonra gelişen intrakraniyal kanama nedeniyle opere edildiği başka bir hastanede öldüğü öğrenildi.

TARTIŞMA

Akut Q ateşi olan hastaların %1-5'inde hastalık kronikleşebilmektedir. Bağışıklığı basılanmış kişiler, gebeler, kalp kapak hastalığı veya damar grefti olan hastalarda Q ateşinin kronikleşme riski yüksektir. Ülkemizde endemik olduğu bilinen Q ateşi, yapay kapağı ya da damar grefti olan hastalarda, çok hafif klinik bulgularla seyreden kronik endokardite ve



Şekil 1. PET-BT'de protez kapak çevresinde ve proksimalindeki greftte artmış FDG tutulumu.

greft enfeksiyonuna neden olabilir¹. Türkiye gibi kronik hastalık formunun pek bilinmediği ülkelerde tanı konulması yıllarca gecikebilir. Ülkemizde, ilki 1948 yılında Ankara'da² ve sonuncusu da 2013 yılında Yalova'da³ olmak üzere akut Q ateşi salgınları tanımlanmış olmasına rağmen, *C.burnetii* endokardit etkeni olarak tanımlanmamıştır ve hekimler bu olguları gözden kaçırmaktadır. Bunun en açık göstergesi ülkemizdeki ilk kronik Q ateşi olgusunun 2016 yılında tanımlanmış olmasıdır⁴. Olgumuz, 2017 yılında tanı almış, Türkiye'de görülen ikinci olgudur ve tanı ancak iki yıl sonra konulabilmiştir. Türkiye'deki üçüncü olguya da hastanemizde tanı konulmuştur ve ülkemizde ilk olarak bu olgunun kalp kapak kültüründe *C.burnetii* izole edilmiştir^{5,6}. Birçok hastalığı taklit edebilen bu hastalık, olgumuzda da olduğu gibi, lenfoproliferatif hastalıklarla karıştırılabilir. İlk başta, lenfoproliferatif hastalık düşünülerek hastanemiz Hematoloji Polikliniğinde tetkik edilen ve bu amaçla çekilen PET/BT'de lenfoproliferatif hastalık düşündürecek bulgu saptanma-

yan hastanın tetkiklerinde *Coxiella* faz I IgG'sinin pozitif saptanması üzerine kardiyak tutulum açısından PET/BT'si yeniden değerlendirilmiştir. PET/BT'de protez kapak çevresinde ve proksimalindeki greftte artmış florodeoksiglukoz tutulumu görülmüştür. Yapılan bir çalışmada, kronik Q ateşi endokarditinde PET/BT'nin hastalığın tanısında veya tedavisinde değişikliğe yol açan ve hasta sağkalımı hakkında önemli prognostik bilgiler sağlayan değerli bir teknik olduğu gösterilmiştir; çalışmamızda yeni gelişen komplikasyonların belirlenmesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla hastalığın takibinde kullanılmıştır⁷. Tanının gecikmesi mortalite ve morbiditenin artmasına yol açabilir. *C.burnetii* makrofajlarda çoğaldığı ve uzun süreli bakteriyemiye sebep olduğu için, sürekli antijenik uyarıya bağlı olarak sıklıkla hepatosplenomegali ve hipergamaglobulinemi gelişmesine sebep olur. Hasta serumunda immün kompleksler ve otoantikolar sıklıkla belirlenir. Oluşan otoantikolar, semptomların çoğundan sorumludur ve hastalığın endemik olmadığı bölgelerde hastaların otoimmün, romatolojik ya da hematolojik hastalık gibi yanlış tanıları almasına neden olabilir⁸⁻¹¹. Hastamızda lenfoproliferatif hastalığı ön planda düşündüren hipergamaglobulinemi, "M-spike", pansitopeni ve hepatosplenomegali gibi bulguların olması nedeniyle tanımız gecikmiştir. Lenfoproliferatif hastalık düşünülmesinin önemli bir nedeni olan hepatosplenomegalinin Q ateşi endokarditi olgularının %57'sinde, hipergamaglobulineminin ise %94'ünde belirlendiği bildirilmektedir. En sık anemi, lökositoz, lökopeni ve trombositopeni olmak üzere, kronik Q ateşi endokarditi olan hastaların yaklaşık %50'sinde hematolojik anormallikler gözlenebilir. Hematolojik anormallik insidansı, hastalığın toplam süresiyle önemli ölçüde artış gösterir⁹. *C.burnetii*'nin monositler ve makrofajlar gibi miyeloid hücreleri enfekte ettiği bilinmektedir. Bunun yanında, Q ateşi seyrinde mononükleoz sendromu, otoimmün belirtiler ve monoklonal gamopati dahil olmak üzere çeşitli lenfoid bozuklukların da görüldüğü bildirilmiştir¹². Son zamanlarda yapılan çalışmalarda *C.burnetii* enfeksiyonu ve lenfoma riskinde artış ilişkisi gösterilmiş¹³ olmasına rağmen, hastamızda sadece otoimmün belirtiler ve monoklonal gamopati tespit edilmiş olup hastamız lenfoma tanısı almamıştır.

Sonuç olarak, Q ateşi endokarditinde tanının gecikmesinin en önemli nedeni, ekokardiyografik incelemede vejetasyon görülmemesi ve kan kültürlerinin negatif çıkmasıdır. Endokardite eğilimi olan hastalarda, özellikle kırsal bölgede yaşama, açıklanamayan hepatosplenomegali, akut faz reaktanlarının yüksekliği, hipergamaglobulinemi, RF ve ANA pozitifliği olması halinde kronik Q ateşi endokarditi akla gelmeli ve *Coxiella* Faz I IgG testi yapılmalıdır⁸⁻¹⁰.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Tissot-Dupont H, Raoult D. Q Fever. Infect Dis Clin N Am 2008; 22(3): 505-14.
2. Yıldırım T, Şimşek F, Celebi B, Cavuş E, Kanturk A, Efe-İris N. Ağır sarılıkla başvuran, nadir görülen bir akut Q ateşi olgusu ve literature bakış. Klimik Derg 2010; 23: 124-9.

3. Akalın H, Kebabcı N, Kılıç S, Çelebi B, Vural M, Tırpan Ü, et al. Yalova'da saptanan Q Ateşi salgını. XVII. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi. 25-29 Mart 2015, Antalya, Kongre Kitabı 2015; 171-2.
4. Şimşek Yavuz S, Özbek E, Başaran S, Çelebi B, Yılmaz E, Başaran M, et al. The first case of chronic Q fever endocarditis and aortitis from Turkey: A 5-year infection before diagnosis with drain in sternum. *Anatol J Cardiol* 2016; 16(10): 814-6.
5. Sonsöz MR, Ağuloğlu Bali E, Aydoğan M, Mercanoğlu F, Şimşek Yavuz S. Q fever endocarditis: is it always subacute or chronic? *Turk Kardiyol Dern Ars* 2020; 48(1): 72-6.
6. Çelebi B, Baş B, Ağuloğlu Bali E, Şimşek Yavuz S. Endokarditli bir olgudan *Coxiella burnetii*'nin Türkiye'de ilk izolasyonu; antijen üretimi ve faz değişimi çalışması. *Mikrobiyol Bul* 2019; 53(3): 274-84.
7. Kouijzer IJE, Kampschreur LM, Wever PC, Hoekstra C, van Kasteren MEE, de Jager-Leclercq MGL, et al. The Value of 18F-FDG PET/CT in diagnosis and during follow-up in 273 patients with chronic Q fever. *J Nucl Med* 2018; 59(1): 127-33.
8. Maurin M, Raoult D. Q fever. *Clin Microbiol Rev* 1999; 12(4): 518-23.
9. Fournier PE, Marrie TJ, Raoult D. Diagnosis of Q fever. *J Clin Microbiol* 1998; 36(7): 1823-34.
10. Raoult D, Marrie TJ, Mege JL. Natural history and pathophysiology of Q fever. *Lancet Infect Dis* 2005; 5(4): 219-26.
11. Lefebvre M, Grossi O, Agard C, Perret C, Pape PL, Raoult D, et al. Systemic immune presentations of *Coxiella burnetii* infection (Q Fever). *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39(5): 405-9.
12. Eldin C, Mélenotte C, Mediannikov O, Ghigo E, Million M, Edouard S, et al. From Q fever to *Coxiella burnetii* infection: a paradigm change. *Clin Microbiol Rev* 2017; 30(1): 115-90.
13. Melenotte C, Million M, Audoly G, Gorse A, Dutronc H, Roland G, et al. B-cell non-Hodgkin lymphoma linked to *Coxiella burnetii*. *Blood* 2016; 127(1): 113-21.