

Kırım-Kongo Kanamalı Ateşi tanısı alan hastada gelişen invaziv pulmoner aspergilloz olgusu

A case of invasive pulmonary aspergillosis in a patient diagnosed with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever

Öz

Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA), ülkemizde Kelkit vadisi ve çevresinde endemiktir. Ateş yüksekliği, baş ağrısı, karın ağrısı, bulantı-kusma, miyalji ve kanamalarla seyreden bir zoonotik hastalıktır. İnvaziv pulmoner aspergilloz (IPA), sıklıkla uzamış nütropeni, transplantasyon, hematolojik-solid malignite, immunosupresif tedaviler gibi risk faktörleri varlığında görülür ve yüksek mortaliteyle seyretmektedir. Bu bildiriye sunulan olgu KKKA kesin tanısı alan ve derin sitopenilerle şiddetli hastalık seyri göstermesi üzerine deksametazon tedavisi almıştır. Kısa süreli kortikosteroid tedavisi sonrası erken dönemde IPA gelişmiş ve hasta kaybedilmiştir. Olgumuz KKKA seyrinde IPA gelişmesi açısından dikkat çekicidir ve bildiğimiz kadarıyla literatürde bu birlikteliğe ait ilk vaka bildirimidir. Aspergillus enfeksiyonları klasik immunosupresif risk faktörleri dışında da görülebilmektedir. Olguların erken tanı alması ve antifungal tedaviye erken başlanması açısından mikrobiyolojik, serolojik ve görüntüleme yöntemlerinin etkin kullanılması önemlidir. Kritik hastalığı olup yoğun bakım ünitesinde takip edilen olgularda Aspergillus enfeksiyonları her zaman akılda tutulmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Aspergillozis; hemorajik ateş virüsü; invaziv pulmoner aspergilloz

Abstract

Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) is endemic around Kelkit valley in our country. It is a zoonotic disease characterized by fever, headache, abdominal pain, nausea-vomiting, myalgia, and bleeding. Invasive pulmonary aspergillosis (IPA) is frequently seen in the presence of risk factors such as prolonged neutropenia, transplantation, hematological-solid malignancies, immunosuppressive treatments, and has a high mortality rate. The case presented in this report is a patient with a definitive diagnosis of CCHF who received dexamethasone treatment due to a severe disease course with profound cytopenias. After short-term corticosteroid treatment, IPA developed in the early period, and the patient died. Our case is remarkable in terms of IPA development in the course of CCHF, and to our knowledge, it is the first case report of this association in the literature. Aspergillus infections can be seen without classical immunosuppressive risk factors. Effective use of microbiological, serological and imaging methods are important in terms of early diagnosis of cases and early initiation of antifungal treatment. Aspergillus infections should always be kept in mind in critically ill patients followed in the intensive care unit.

Keywords: Aspergillozis; hemorajic fever virus; invasive pulmonary aspergillosis

**Enes Telli¹, Sinan Çetin¹,
Haldun Öner², Beyza Yüksel³,
Emsal Aydın¹**

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

² Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

³ Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Yoğun Bakım Bilim Dalı

Geliş/Received : 17.05.2023

Kabul/Accepted: 25.09.2023

DOI: 10.21673/anadoluklin.1298492

Yazışma yazarı/Corresponding author

Enes Telli

Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye.

E-posta: enestelli1996@gmail.com

ORCID

Enes Telli: 0000-0002-0468-824X
Sinan Çetin: 0000-0002-0673-9354
Haldun Öner: 0000-0002-7960-7942
Beyza Yüksel: 0000-0003-3112-9467
Emsal Aydın: 0000-0002-4787-128X

GİRİŞ

Kırım Kongo kanamalı ateşi (KKKA) hastalığı, *Hyalomma* cinsi enfekte kenelerle ve enfekte hayvan veya hastanın kan ve diğer vücut sıvılarıyla bulaşan zoonotik bir hastalıktır. Hastalığın etkeni Bunyaviridae ailesinden Nairovirus genusu içindeki Kırım Kongo kanamalı ateşi virüsü (KKKAV)'dür. Hastalık ülkemizde Giresun ilimizi de içerecek şekilde, Kelkit Vadisi ve çevresinde endemik olarak görülmektedir (1). Hastalığın klinik belirtileri ateş yüksekliği, baş ağrısı, kas ve eklem ağrıları, karın ağrısı, bulantı, kusma ve kanama şeklinde olup, subklinik hastalıktan, kanamaların eşlik ettiği multi organ yetmezliğine kadar değişebilmektedir. Hastalığın tanısı reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) ile KKKAV RNA ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle spesifik immunoglobulinlerin saptanması ile konulmaktadır.

Aspergillus türleri çevrede yaygın olarak görülmekle birlikte, inhalasyon ile maruz kalınması oldukça sıktır, ancak belirli risk faktörleri varlığında invaziv hastalık gelişme riski oldukça yüksektir (2). İnvaziv pulmoner aspergilloz (IPA), sıklıkla uzamış nütropeni, hematopoietik kök hücre veya solid organ transplantasyonu, hematolojik malignite, solid tümörler, immunosupresyona yol açan tedaviler (kemoterapi, kortikosteroid tedavi vb.) ve kazanılmış veya kalıtsal immün yetmezlik gibi risk faktörleri varlığında görülmektedir (3).

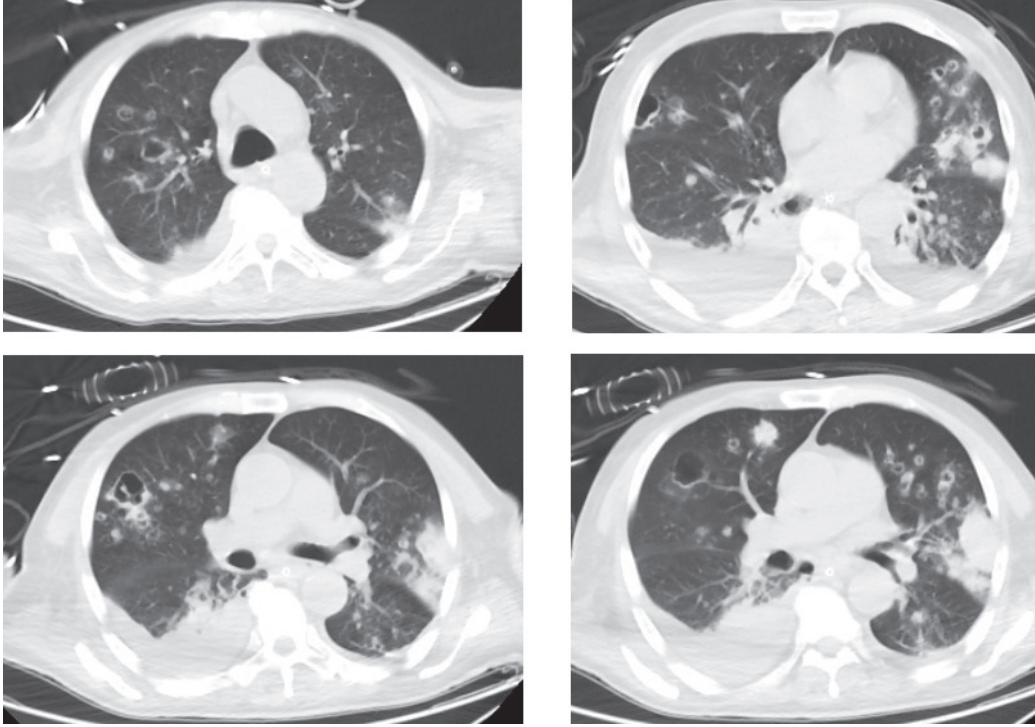
Bu olgu sunumunda KKKA tanısı alan ve uzamış derin sitopenilerle seyreden olgunun takibinde gelişen IPA enfeksiyonu sunulmuştur.

OLGU

Bilinen epilepsi hastalığı olan 70 yaşında erkek hasta ateş yüksekliği, ishal, halsizlik şikayetleri ile başvurdu. Hasta KKKA için endemik bölgede yaşıyordu ve üç gün önce kene teması öyküsü olduğu öğrenildi. Fizik muayenede, genel durum iyi idi, ateş: 37.5°C, nabız: 105/dk, arteriyel tansiyon: 110/65 mmHg, solunum sayısı: 22/dk idi, diğer sistem muayeneleri doğaldı. Başvurusundaki tetkiklerinde lökosit: 3170/mm³, nötrofil sayısı: 2540/mm³, hemoglobin: 14.1 g/dl, trombosit sayısı: 38000/mm³, alanin aminotransferaz: 29 U/L, aspartat aminotransferaz: 108 U/L, laktat dehidrogenaz: 587 U/L, INR: 1.23 saptandı. Hasta KKKA ön tanısı ile servisimize yatırıldı. Takibinin ikinci gününde trombosit sayısı

29000/mm³ saptanan ve epistaksis gelişen hastaya trombosit replasmanı yapıldı ve tedavisine deksametazon 10 mg/m²/gün dozunda eklendi. Hastanın yatışının beşinci gününde KKKAV PCR tetkiki pozitif sonuçlandı. Bu sürede trombositopeni devam etti ve aralıklı olarak trombosit süspansiyonu replasmanı yapıldı. Yatışının dokuzuncu gününde, nefes darlığı, hipoksi, takipne gelişen ve tetkiklerinde akut faz reaktanları yükselen hasta yoğun bakıma alındı. Hastanede gelişen pnömoniye yönelik ampirik olarak meropenem 3x1 gr tedavisi başlandı. Aynı tarihte 8 gün boyunca verilen deksametazon tedavisi durdurularak, yoğun bakım hekimi tarafından metilprednizolon 80 mg/gün IV tedavisine geçildi. Takibinde klinik iyileşme izlendi. Metilprednizolon tedavisi 10. gününde yeniden hipotansiyon, septik şok, hipoksi ve oksijen ihtiyacında artış olması üzerine kültürleri alınarak meropenem tedavisine, ampirik olarak polimiksin B yükleme dozundan sonra 2x1.000.000 IU idame dozunda eklendi. Hasta entübe edildi. Bu sürede persistan trombositopenisi devam eden hasta için aralıklı olarak trombosit replasmanına devam edildi, hematoloji hekimi ile konsültasyon sonucu, intravenöz immunglobulin (IVIG) immün trombositopeni açısından uygulandı. Polimiksin B tedavisi eklenmeden önce alınan trakeal aspirat kültüründe *Aspergillus spp.* üremesi saptandı. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT), her iki akciğerde yaygın multifokal kaviter lezyonlar izlendi ve her iki akciğerde periferik ağırlıkta konsolidasyon alanları izlendi (Resim 1). Bu sonuçlarla IPA'ya yönelik vorikonazol tedavisi ilk gün 2x6 mg/kg yüklemmeden sonra, 2x4 mg/kg idame IV olarak başlandı. Galaktomannan antijeni 5,54 ODİ (0 - 0,7) olarak sonuçlandı.

Kısa süreli kortikosteroid tedavi dışında bilinen immün yetmezlik durumu olmaksızın Aspergillus enfeksiyonu gelişen ve persistan trombositopenisi olan hasta, olası hematolojik malignite açısından hematoloji konsültasyonu ile tekrar değerlendirildi ve kemik iliği biyopsisi yapıldı. Myeloid seride genç hücre artışı, maturasyon yetersizliği gösteren hafif hipersellüler kemik iliği ile uyumlu değerlendirildi, infiltrasyon bulgusuna rastlanmadı. Vorikonazol tedavisi beşinci gününde hastada klinik iyileşme izlendi ve ekstübe edildi. Meropenem ve polimiksin B tedavileri 10. gününde kesildi. Bu tedaviler kesildikten 9 gün sonra, vorikonazol tedavisi 18. gününde genel durumu bozulan hastada, solunum sıkıntısı gelişti. Klinik durumu kötüleşen hastanın tedavisine sekonder bakteri-



Resim 1. Olguya ait toraks bilgisayarlı tomografi

yel enfeksiyon açısından meropenem, polimiksin B ve vankomisin ampirik olarak eklendi. Hastanın takibinde yeniden entübasyon ihtiyacı gelişti. Alınan trakeal aspirat kültüründe *Acinetobacter baumannii* üremesi saptandı. Hasta bu süreçte de persistan trombositopeni ile izlendi. Bu tedaviler altında klinik yanıt elde edilemeyen hasta için IPA'ya bağlı klinik kötüleşme de göz önüne alınarak vorikonazole ek olarak anidulafungin ile kombine antifungal tedavi ile devam edildi. Ancak hastada klinik iyileşme sağlanamadı ve antifungal tedavisinin 29. gününde hasta eksitus oldu.

TARTIŞMA VE SONUÇ

Aspergillus enfeksiyonları sıklıkla immunosupresyona yol açan durumlarda görülen enfeksiyonlar olup yüksek mortalite göstermektedir (4,5). Aspergillus enfeksiyonları arasında klinik olarak en ciddi seyir IPA'da görülmektedir ve hastalık akciğer dokusunun invazyonu ile karakterizedir. Nötropeni gelişimi ve süresinin uzaması Aspergillus enfeksiyonları için en önemli risk faktörüdür. İmmunosupresyona yol açan klasik risk faktörlerinin yanı sıra, kritik hastalık varlığı (mekanik ventilasyon, travma, sepsis), ağır kronik obstrüktif ak-

ciğer hastalığı, karaciğer yetmezliği, diabetes mellitus, kronik renal replasman tedavisi, influenza virus enfeksiyonu, sitomegalovirus enfeksiyonu gibi risk faktörleri de tanımlanmıştır (3,6). Olgumuzda daha önceden bilinen, IPA için risk faktörü olmamasına rağmen, hastanın KKKA enfeksiyonu ile ilgili uzamış ve derin trombositopeni ile seyretmesi sebebiyle, tedavisine deksametazon eklenmiştir. IPA gelişimi öncesinde hastanın 8 gün kadar deksametazon ve 10 gün kadar metilprednizolon kullanım öyküsü mevcuttu. Literatürde glukokortikoidlerden prednizon için günlük doza bağımlı (10 mg/gün) ve kümülatif doza bağımlı (>700 mg) enfeksiyon riski olduğu bildirilmiştir (7). Çin'de yapılan retrospektif bir kohort çalışmasında KOAH akut alevlenme ile başvuran hastalarda gelişen IPA olguları araştırılmış ve son 3 ayda 265 mg'nin üstünde oral veya intravenöz prednizon kullanımı IPA için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir (8). Olgumuzda da kümülatif doz ile ilişkili olarak fungal enfeksiyon riskinin artmış olabileceği düşünüldü.

KKKA enfeksiyonu 2002 yılı ve sonrasında, yüksek mortalite göstermesi sebebiyle ülkemiz için önemli bir halk sağlığı sorunu olarak gözlenmiştir (9). Hastalığın seyrinde pro-enflamatuvar sitokinlerin artmış salınımı

ve buna bağlı gelişen immün yanıtın sorumlu olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur (10). Literatürde KKKA enfeksiyonunda kortikosteroid tedavisinin etkilerini araştıran çalışmalarda, deksametazon veya yüksek doz metilprednizolon tedavisi ile trombositopenide düzelme ve klinik iyileşmeye katkısı olabileceği bildirilmiştir (11,12). Bizim olgumuzda da derin ve persistan trombositopeni görülmesi sebebiyle tedavisinde 10 mg/m² dozunda deksametazon ve takibinde metilprednizolon tedavisi verilmiştir. Bu tedaviler sonrası trombosit değerlerinde düzelme izlenmeyen ve takibinde IPA gelişen hasta için kortikosteroid tedavisi doz azaltılarak kesilmiştir.

Daha önce ülkemizden, KKKA'ya eşlik eden hematolojik malignite olgusu bildirilmiş olup (13), bizim vakamızda da hem uzamış derin sitopenilerin gelişmesi, hem de *Aspergillus* enfeksiyonuna neden olabilecek olası malignite açısından görüntülemeler ve kemik iliği biyopsisi gerçekleştirildi. Bu tetkiklerde herhangi bir malign hastalık saptanmadı.

Solunum yolu materyallerinin kültüründe *Aspergillus* üremesi her zaman için IPA ile ilişkili olmamaktadır. Hastalığın tanısında altın standart yöntem, biyopsi ile alınan akciğer dokusunda etkeni ve invazyonu göstermektir. Ancak sıklıkla immunosupresif veya kritik hastalığı olan bireylerde gerçekleşmesi sebebiyle bu yöntem kullanılamamaktadır. Bu durumda solunum yolu materyallerinin kültürü, serum veya bronkoalveolar lavaj materyalinden galaktomannan düzeyi ve toraks BT hastalığın tanısında en sık kullanılan tetkikler olarak karşımıza çıkmaktadır. Olgumuzun takibinde gelişen solunum sıkıntısı sonrasında alınan solunum yolu materyali kültüründe *Aspergillus spp.* üremesi görüldü, ek olarak toraks BT'de IPA ile uyumlu bulgular izlendi ve serum galaktomannan düzeyi yüksek titrede pozitif olarak değerlendirildi. Olgumuz bu bulgular dâhilinde, Blot ve arkadaşları tarafından kritik hastalıklarda gelişen invaziv pulmoner aspergilloz tanımına yönelik olarak geliştirilen tanısal algoritmaya göre "putative IPA" (kolonizasyon değil, gerçek IPA) olarak değerlendirildi (14).

Vorikonazol triazol grubu bir antifungal ilaç olup, IPA tedavisinde ilk seçenek olarak önerilmektedir (13-15). Tedavinin erken başlanması ve seçili refrakter vakalarda vorikonazol ile ekinokandin kombinasyonu önerilmektedir (15). Hastamızın takibinde voriko-

nazol tedavisi başlanması sonrası hızlı bir yanıt elde edildi, klinik düzelme izlendi ve hasta ekstübe edildi. Ancak vorikonazol tedavisinin 18. gününde ani gelişen solunum sıkıntısı ile birlikte mekanik ventilasyon ihtiyacı gerçekleşti. Hastanın bu durumu için öncelikli olarak sekonder bakteriyel ventilatör ilişkili pnömoni düşünülerek geniş spektrumlu kombine antibakteriyel tedavi başlandı, ayrıca olası refrakter IPA açısından da tedaviye ekinokandin grubu antifungal ikinci ajan olarak eklendi. Bu tedavilere rağmen hasta antifungal tedavinin 29. gününde kaybedildi.

Sonuç olarak, olgumuz KKKA seyriinde IPA gelişmesi açısından dikkat çekicidir ve erişebildiğimiz literatürde bu birlikteliğe ait bir olgu bildirimine rastlanmamıştır. İnvaziv *aspergillus* enfeksiyonları klasik immunosupresif risk faktörleri dışında da görülebilmekte ve yüksek mortalite ile seyretmektedir. Şiddetli viral enfeksiyonlara ait komplikasyonların tedavisinde kullanılan kortikosteroidler, kümülatif doza bağlı olarak oluşturdukları immunosupresif etki ile, olgumuzdaki gibi, fatal seyirli olabilen invaziv fungal enfeksiyonlara yol açabilmektedir. Olguların erken tanı alması ve antifungal tedaviye erken başlanması açısından mikrobiyolojik, serolojik ve görüntüleme yöntemlerinin etkin kullanımı önem arz etmektedir. Kritik hastalığı olup yoğun bakım ünitesinde takip edilen olgularda invaziv *Aspergillus* enfeksiyonları her zaman akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması ve Finansman Bildirimi

Yazarlar bildirecek bir çıkar çatışmaları olmadığını beyan eder. Yazarlar bu çalışma için hiçbir finansal destek almadıklarını da beyan eder.

Bilgilendirilmiş Onam

Bu olgu sunumunda yer alan hasta ve yakınlarından bilgilendirilmiş onam ve verilerin yayınlaması için yazılı izin alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Yılmaz GR, Buzgan T, Irmak H, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002-2007. *Int J Infect Dis.* 2009;13(3):380-6.
2. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev.* 2011;20(121):156-74.

3. Ledoux MP, Guffroy B, Nivoix Y, Simand C, Herbrecht R. Invasive pulmonary aspergillosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2020;41(1):80-98.
4. Marr KA, Carter RA, Crippa F, Wald A, Corey L. Epidemiology and outcome of mould infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis.* 2002;34(7):909-17.
5. Zmeili OS, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical update. *QJM.* 2007;100(6):317-34.
6. Kanj A, Abdallah N, Soubani AO. The spectrum of pulmonary aspergillosis. *Respir Med.* 2018;141:121-31.
7. Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis.* 1989;11(6):954-63.
8. Gu Y, Ye X, Liu Y, et al. A risk-predictive model for invasive pulmonary aspergillosis in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2021;22(1):176.
9. Karti SS, Odabasi Z, Kortan V, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(8):1379-84.
10. Ergonul O, Tuncbilek S, Baykam N, Celikbas A, Dokuzoguz B. Evaluation of serum levels of interleukin (IL)-6, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha in patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Dis.* 2006;193(7):941-4.
11. Dokuzoguz B, Celikbas AK, Gök ŞE, Baykam N, Eroglu MN, Ergönül Ö. Severity scoring index for Crimean-Congo hemorrhagic fever and the impact of ribavirin and corticosteroids on fatality. *Clin Infect Dis.* 2013;57(9):1270-4.
12. Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, Metanat M, Mohammadi M, Shakeri A, Amjadi A. Efficacy of high-dose methylprednisolone in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever and severe thrombocytopenia. *Trop Doct.* 2013;43(2):49-53.
13. Çayıröz P, Çayıröz MU, Iltar U, Kurtoğlu E. Kırım-Kongo kanamalı ateşi ile eş zamanlı akut lenfoblastik lösemi tanısı alan olgu. *Mikrobiyol Bul.* 2020;54(2):326-33.
14. Blot SI, Taccone FS, Van den Abeele AM, et al. A clinical algorithm to diagnose invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):56-64.
15. Patterson TF, Thompson GR III, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2016;63(4):1-60.