

A Disease to Remember in Differential Diagnosis of Granulomatous Lymphadenitis: Tularemia

Granülomatöz Lenfadenit Ayırıcı Tanısında Unutulmaması Gereken Bir Hastalık: Tularemi

Hüseyin Üskül, Nazan Dalgıç, Sermin Aksoy, Duygu Doğan, İhsan Kafadar, Filiz Özkaya
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, İstanbul, Türkiye

Abstract

Tularemia is a zoonotic disease caused by *Francisella tularensis*. In the recent years, tularemia has become a reemerging infection in Turkey, with epidemics and also sporadic cases. The histopathology of tularemia is similar with tuberculosis. Thus, tularemia should be considered in the differential diagnosis of chronic granulomatous diseases. In this article, we presented a case of a 12-year-old girl with tularemia who applied to another health center with cervical lymphadenomegaly and treated as tuberculous lymphadenitis after the determination of granulomatous lymphadenitis. (*J Pediatr Inf 2015; 9: 81-4*)

Keywords: Tuberculosis, granulomatous lymphadenitis, tularemia

Özet

Tularemi *Francisella tularensis* tarafından meydana getirilen zoonotik bir hastalıktır. Son yıllarda ülkemizde oluşan salgınlar ve sporadik olgularla yeniden önem kazanmıştır. Tulareminin histopatolojik bulgusu tüberküloz ile çok benzerlik göstermektedir. Granülomatöz infeksiyonların ayırıcı tanısında tulareminin de düşünülmesi gerekmektedir. Burada servikal lenfadenopati nedeniyle başka bir merkeze başvuran granülomatöz lenfadenit saptanması üzere tüberküloz tedavisi başlanan 12 yaşında tularemili bir olgu sunulacaktır. (*J Pediatr Inf 2015; 9: 81-4*)

Anahtar kelimeler: Tüberküloz, granülomatöz lenfadenit, tularemi

Received/Geliş Tarihi:

10.06.2013

Accepted/Kabul Tarihi:

11.02.2014

Available Online Date /

Çevrimiçi Yayın Tarihi:

08.05.2014

Correspondence

Address

Yazışma Adresi:

Nazan Dalgıç,
Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Çocuk Enfeksiyon Kliniği,
İstanbul, Türkiye
Phone: +90 212 373 50 00
Fax: +90 212 234 11 21
E-mail:
nazandalgic@ttmail.com

©Copyright 2014 by Pediatric
Infectious Diseases Society -
Available online at
www.cocukenfeksiyon.org

©Telif Hakkı 2014
Çocuk Enfeksiyon
Hastalıkları Derneği - Makale
metnine

www.cocukenfeksiyon.org
web sayfasından ulaşılabilir.
DOI:10.5152/ced.2013.1520

Giriş

Tularemi, *Francisella tularensis* tarafından meydana getirilen, genellikle ateş ve lenfadenopati ile seyreden zoonotik bir hastalıktır (1). Hastalık en sık olarak fare, tavşan, sincap, kunduz gibi kemiricilerin su ve besin kontaminasyonu ile veya kene, sinek gibi vektörlerin aracılığıyla bulaşmaktadır. Yaz aylarında kene ile bulaş, kış aylarında ise hayvanlarla ve kontamine su ve besinlerle bulaş daha sık görülür (2). Sivrisinek ve kene ısırıkları Avrupa'da en sık bulaş yolunu oluştururken, ülkemizdeki en önemli bulaş yolu kontamine suların kullanılmasıdır. Hastalık Türkiye'de kuzeybatıdan doğu ve güney bölgelere doğru yayılarak ilerlemektedir (3).

F. tularensis vücutta bölgesel lenf bezleri aracılığıyla yayılır; lenfadenopati yapar ve/veya bakteriyemi ile uzak organlara yayılır. Cerrahi eksizyon yapılan vakalarda örneklerin granülomatöz reaksiyon olarak rapor edilmesi geniş bir ayırıcı tanı gerektirir. Mikobakteriler, bruselloz,

toksoplazmozis, kedi tırmığı hastalığı gibi enfeksiyöz etkenler, sarkoidoz, chron hastalığı, primer biliyer siroz gibi idiyopatik etyoloji, mineral yağlar, talk, silika gibi kimyasal maddelere maruz kalma, lenfomalar, karsinoma, disgerminom gibi maligniteler sıklıkla granülomatöz lenfadenopatiye neden olurlar (4). Lenf nodu biyopsisinde tulareminin yol açtığı değişiklikler genellikle kazeifikasyon nekrozu ile birlikte seyredabilen granülomatöz lenfadenit şeklinde olmasından dolayı tularemi olguları sıklıkla tüberküloz (TB) tanısı alabilmektedir (5).

Bu makalede başka merkezde yapılan biyopsi sonucu granülomatöz reaksiyon saptanması üzerine TB lenfadenit tanısı ile anti-TB tedavi başlanan orofarengeal tularemili bir olgu sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Amasya ilinin Merzifon ilçesine bağlı bir köyde yaşayan 12 yaşında kız hasta, 4 aydır devam eden sağ boyunda şişlik şikâyeti ile has-



tanemize başvurdu. Fizik muayenesinde sağ servikal bölgede yaklaşık 5x6 cm boyutlarında yumuşak kıvamlı lenfadenomegali ve sağ tonsiller hipertrofi dışında özellik yoktu (Resim 1).

Öyküsünden 3 ay önce aynı şikâyetle İstanbul'da başka bir merkeze başvurduğu, orada yapılan servikal tomografisinde (BT) lenfadenomegali saptandığı ve bu nedenle tetkik edildiği öğrenildi. Hastanın aynı merkezde yapılan toraks BT ve quantiferon tetkikleri normal bulunmuştu, ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucunda non-nekrotizan granulomatöz reaksiyon saptanması üzerine hastaya TB lenfadenit tanısıyla 4'lü anti-TB tedavisi (izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, pirazinamid 35 mg/kg, etambutol 20 mg/kg) başlanmıştı. Hastanın öyküsünden hastalık süresince hiç ateş izlenmediği ve lenf bezi üzerinde herhangi bir kızarıklık veya akıntı şikâyeti olmadığı öğrenildi. İki aydır uygun dozlarda düzenli tedaviye rağmen şikâyetlerinin devam etmesi üzerine hastanemize başvuran hastanın fizik incelemesinde genel durumu iyi, vücut ısısı 36,3°C, solunum sayısı 18/dakika, nabız 96/dk, kan basıncı 115/80 mmHg idi. Laboratuvar tetkiklerinde beyaz küre: 6200/mm³ (4000-11000/mm³), eritrosit sedimentasyon hızı: 7 /saat (0-20 /saat), C-Reaktif Protein:15 mg/L (0-5 mg/L) olarak bulundu. Biyokimyasal parametrelerinde özellik yoktu. *Salmonella*, *Toxoplasma*, *Brucella*, CMV, EBV, HAV, HBV, HCV ve HIV serolojileri negatif idi. Akciğer grafisi normal olarak bulundu. Hastanemizde çekilen servikal BT'de likefaksiyon gösteren kitle lezyonu imajı süpüratif lenfadenit ile uyumlu olarak değerlendirildi. Ayrıntılı anamnezinde hastanın yaşadığı köyde 20 kişinin yakın zamanda boyunda şişlik nedeniyle opere edildiği, bu konu ile ilgili herhangi bir sağlık taramasının yapılmadığı ve önlem alınmadığı öğrenildi. Tularemia ön tanısı ile hastadan Uludağ Üniversitesi Tularemia Referans Merkezi'ne tularemia mikroaglutinasyon testi gönderildi. Hastaya mikroaglutinasyon test sonuçları beklenmeden orofaringeal tularemia (Resim 2) ve sekonder apse ön tanılarıyla streptomisin (30 mg/kg/gün, 2 dozda, im) ve ampisilin-sulbaktam (200 mg/kg/gün, 4 dozda iv) başlandı, anti-TB tedavisi kesildi. Tedavinin 10. gününde lenf bezinde küçülme izlenmemesi üzerine Kulak Burun Boğaz (KBB) bölümü tarafından drenaj uygulandı. İzlemede ampisilin-sulbaktam tedavisi 14. günde kesildi, streptomisin tedavisinin 20. gününde kitle boyutlarında minimal gerileme izlenmesi üzerine KBB tarafından tekrar drenaj uygulandı. Hastanın tedavisi doksisisiklin 2,2 mg/kg/doz (2x100 mg) olarak değiştirildi. Doksisisiklin tedavisinin 7. gününde kitle boyutlarında belirgin gerileme izlenen hasta poliklinik kontrolüne çağırılarak taburcu edildi. Doksisisiklin tedavisi 14 güne tamamlanarak kesildi. Hastadan gönderilen mikroaglutinasyon test sonucunun hastanın yatışının 2. haftasında 1/640 titrede pozitif bulunması üzerine İl Sağlık Müdürlüğü'ne bildirim yapıldı.

Tablo 1. 1936-2005 yılları arasında ülkemizde bildirilen tularemia salgınları (1)

Yıl	Bölge	Vaka	Mevsim	Bulaşma
1936	Lüleburgaz	150	Yaz	Su kaynaklı
1937	Tatvan	6		Gıda
1945	Lüleburgaz	18	İlkbahar	Su kaynaklı
1953	Antalya	200	Sonbahar	Su kaynaklı
1988-2002	Bursa	205	Kış	Su kaynaklı
1997	Ankara	16	Kış	Su kaynaklı
2000	Düzce	21	Sonbahar	Su kaynaklı
2001	Bolu	14	Sonbahar	Su kaynaklı
2002	Balıkesir	115	Kış	Su kaynaklı
2004	Suluova	43	Sonbahar	Su kaynaklı
2004-2005	Zonguldak	61	Kış	Su kaynaklı
2004-2005	Kocaeli	145	Kış-İlkbahar	Su kaynaklı
2004-2005	Kars	56	Kış-İlkbahar-Sonbahar	Su kaynaklı
2005	Kocaeli	129	Kış	Su kaynaklı
2005	Tokat	8	Kış	Su kaynaklı
2005	Edirne	10	Kış	Su kaynaklı
2005	Düzce	11	Kış	Su kaynaklı

Hastamızın yaşadığı köyden alınan su örnekleri *F. tularensis* polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) incelemesi için Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'na gönderildi.

Tartışma

Tularemia sıklığı giderek artan zoonotik bir hastalıktır. Tularemia olgularının tekrar görülmeye başlanması; iklim, çevre değişikliğine, daha az olarak insan aktivitelerindeki değişikliklere, yerel ve bölgesel yaban hayatı ve vektör popülasyonundaki değişikliklere bağlı olabilir (3). Ülkemizde ilk olarak 1920'li yıllarda Trakya bölgesinde tularemia tanısı konmuş olup ilerleyen yıllarda yurdumuzun çeşitli bölgelerde sporadik vakalar ve küçük çaplı endemiler görülmüştür (6). Türkiye'nin en büyük salgını 1953'te 200'den fazla vaka ile Antalya'da gözlenmiştir. Sağlık bakanlığı verilerine göre 2009 yılında ülkemizde 428 tularemia vakası, 2010 yılı verilerine göre ise Yozgat'ta 117, Kütahya'da 89, Çankırı'da 32 vaka bildirim yapılmıştır (1). Tularemia ülkemizde 2005 yılından itibaren bildirim zorunlu (C grubu) hastalıklardan kabul edilmektedir. Tablo 1'de 1936-2005 yılları arasında ülkemizde görülen tularemia salgınları verilmiştir (1).

Tularemia tanısında altın standard, kültür pozitifliği olmakla beraber, virülansın ve laboratuvar kaynaklı bulaş riskinin yüksek olması nedeniyle hastalığın tanısında genellikle serolojik testler kullanılır. Kültür dışı yöntemler arasından genellikle aglutinasyon testi, immünoassay ve



Resim 1. Olgumuzda mevcut servikal lenfadenopati

PCR seçilecek tanısal testlerdir. Antikorların genellikle 6-10 gün içinde pozitifleştiği görülür (7).

Tularemide histopatolojik olarak erken dönemde non-nekrotik reaktif değişiklikler saptanır. İkinci haftadan itibaren epitelooid hücreler ile birlikte izlenen apse formasyonu, dördüncü haftadan itibaren ise kazeifikasyon nekrozu, epitelooid granülomlar, dev hücreler ve süpüratif inflamasyon görülür. Bu bulgularla granülatöz ve süpüratif lenfadenit ayırıcı tanısı içinde düşünülmesi gerekir. Tulareminin histopatolojik olarak lenf nodu biyopsisinde yol açtığı değişiklikler genel olarak kazeifikasyon nekrozu ile birlikte seyredabilen granülatöz lenfadenit şeklinde olmasından dolayı bu hastalar sıklıkla TB yönünden tetkik edilmekte ve anti-TB tedavi başlanmaktadır. Bu durum gereksiz anti-TB kullanımı nedeniyle gerek direnç gerekse yan etki görülmesi gibi risklere neden olmaktadır. Gün ve ark.'nın (14) yaptığı bir çalışmada klinik ve serolojik olarak tularem tanısı alan altı hastanın servikal lenf nodu İİAB sonuçları değerlendirilmiş ve sitomorfolojik özellikleri tanımlanmıştır. Altı olgunun tamamında süpüratif inflamasyon bulguları yanı sıra kazeifikasyon nekrozu gözlenmiştir (5). Yazar lenf nodu İİAB'si ile histopatolojik olarak TB ve tularem ayırımının yapılamayacağını ve bu gibi durumlarda seroloji ve klinik bulguların doğru tanı koymadaki önemine değinmiştir. Olgumuzda da ilk başvurduğu merkezde yapılan İİAB'de non-nekrotizan granülatöz lenfadenit saptanması nedeniyle TB lenfadenit düşünülerek anti-TB tedavisi başlanmıştır. Olgumuzun ülkemiz gibi TB açısından endemik olan bölgelerde daha dikkatli ayırıcı tanısının yapılmasının tularemeye bağlı lenfadenopatide erken tedavinin başarı şansını artırması açısından dikkat çekici olduğunu düşünmekteyiz. Bu nedenle lenfadenopati şikayeti ile başvuran hastalarda tularem her zaman akılda tutulması gereken bir hastalık olmalıdır.

Tularem tedavisinde, genel olarak aminoglikozidler (gentamisin ve streptomisin), tetrasiklinler (tetrasiklin veya doksisisiklin), menenjitli olgularda kloramfenikol ve kinolon turevleri kullanılmaktadır (8, 9). Antibiyotiklerin kulla-



Resim 2. Olgumuzda orofaringeal tularem görüntüsü

nima girmesinden önce hastalığın iyileşme döneminin 3 aydan daha uzun süre olduğu, toplam mortalite hızının yaklaşık %7 (%5-15) ve ağır olgulardaki (pnömoni ve tifoidal formda) mortalite oranının %33 olduğu bilinmekte idi. Antibiyotiklerle birlikte günümüzde mortalite oranı %2 düzeylerine kadar gerilemiştir (10, 11, 12). Tularem vakalarının tedavisinde aminoglikozidler ilk seçenektir. Bu amaçla streptomisin (30-40 mg/kg/ gün, maksimum 2gr/ gün, im, 10 gün) veya gentamisin (5 mg/kg/gün, iv veya im, 10 gün) kullanılabilir. Çocuklarda mecbur kalınmadıkça kullanılması çok önerilmemekle birlikte alternatif tedavide siprofloksasin (30 mg/kg/gün, maksimum 1200 mg/gün) veya doksisisiklin (4 mg/kg/gün, maksimum 200 mg/gün) vardır. Vakaların ağırlığına göre antibiyotikler parenteral veya oral verilebilir. Siprofloksasin veya doksisisiklin ile parenteral olarak başlanan tedavi, hastanın klinik durumunda düzelmeye paralel olarak oral uygulamayla tamamlanabilir. Çocuklarda streptomisin ve gentamisin ilk tercih edilen ajanlardır. Ağır seyreden olgularda (pnömonik form, tifoidal form, menenjit, perikardit vb.) ve immünsüpresif hastalarda kombinasyon tedavisi uygulanabilir. Bu amaçla aminoglikozid veya doksisisiklin ile kinolonlar kombine edilebilirler. Tularemik menenjit tablosunda; streptomisin ile birlikte kloramfenikol (100 mg/kg/ gün, iv, 14-21 gün) tedavisi uygulanmalıdır (1).

Hastalığın erken döneminde başlanılan antibiyotik tedavisi daha başarılı olmaktadır. Tedaviye geç başlanması durumunda iyileşme süresi uzamaktadır. Uygun süre ve dozda tedavi verilmesine rağmen lenf nodu süpürasyonu görülebilir, lenf bezlerinin küçülmesi uzun zaman alabilir (7). Olgumuzda olduğu gibi 2 ve 3. haftadan sonra tedaviye başlanan olgularda tedaviye rağmen lenf bezlerinde süpürasyon gelişmekte ve cerrahi müdahale gereksinimi artmaktadır. Ayşe Willke'nin 2004-2005 yılında Gölcük civarında ortaya çıkan salgın üzerine yaptığı çalışmada 188 hastaya tularem tanısı konmuş, şikayetlerin gerileme süresinin 5-180 gün arasında değiştiği, tedaviye 7 günden daha geç başlanmasının ve lenf nodu apseleşmesinin te-

daviyi geciktirdiği saptanmıştır (13). Kaya ve ark.'larının tularemi tanısı koydukları 27 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 6 hastada tedavi başarısızlığı, 21 hastada tedaviye tam yanıt gözlemiş ve tedaviye yanıt alınamayan hastalarda tedavi süresinin ortalama 26,5 gün, tedaviye yanıt veren hastalarda ise ortalama tedavi süresinin 17 gün olduğu belirtilmiştir (14). Ceylan ve ark.'nın (15) 13 hasta üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada tedaviye yanıtlarına bakıldığında şikayetler başladıktan sonra 7 gün içinde başvuran hastaların medyan tedavi süresinin 14 gün, 14 günden sonra başvuran hastaların medyan tedavi süresinin 40 gün (24-210) olduğu, 6 (%46) hastada semptom ve bulguların 1 aydan uzun sürdüğü, 8 hastada ise cerrahi eksizyona ihtiyaç olduğu gözlenmiş, tedavi başarısızlığı %61 olarak saptanmıştır. Literatürde subklinik olguların tedavi verilmeden de iyileşebildiği bildirilmektedir (1).

Sonuç

Tularemi akla getirilmediğinde tanısı güç olan ve pek çok klinik patolojiyle ayırıcı tanısı yapılması gereken bir hastalıktır. Bu nedenle granülomatöz lenfadenit tanısı alan hastalarda TB gibi ülkemizde sık görülen nedenlerin yanında iyi bir anamnez ile ulaşılabilecek tularemi de her zaman akılda bulundurulması gereken bir hastalık olmalıdır.

Informed Consent: Written informed consent was not obtained from patient due to the retrospective nature of this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - N.D., H.Ü.; Design - N.D., H.Ü.; Supervision - N.D.; Funding - İ.K., F.Ö.; Materials - S.A., D.D.; Data Collection and/or Processing - N.D., İ.K.; Analysis and/or Interpretation - N.D., H.Ü.; Literature Review - H.Ü., N.D.; Writing - H.Ü., N.D.; Critical Review - İ.K.; Other - S.A., D.D.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hasta Onamı: Çalışmanın retrospektif tasarımıdan dolayı yazılı hasta onamı alınmamıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - N.D., H.Ü.; Tasarım - N.D., H.Ü.; Denetleme - N.D.; Kaynaklar - İ.K., F.Ö.; Malzemeler - S.A., D.D.;

Veri toplanması ve/veya işlemesi - N.D., İ.K.; Analiz ve/veya yorum - N.D., H.Ü.; Literatür taraması - H.Ü., N.D.; Yazıyı yazan - H.Ü., N.D.; Eleştirel inceleme - İ.K.; Diğer - S.A., D.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Tularemi, Hastalığının Kontrolü İçin Saha Rehberi (2011) Erişim: <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/Tularemi%20Saha%20Rehberi.pdf> (Erişim tarihi: 2011).
2. Ellis J, Oyston PC, Green M, Titball RW. Tularemia. Clin Microbiol Rev 2002; 15: 631-46. [CrossRef]
3. www.ekmud.org/dosya/tlrm2013/TULAREMISEMP-AKILDA-KALANLAR-NOKTALAR.pdf (Erişim tarihi: 2013).
4. Gebeşoğlu BE, Kalaç N, Büyükkutlu A, Akkalyoncu B, Samurkaşoğlu B, Çakmak S. Granülomatöz enfeksiyonun nadir bir nedeni: Üç tularemi olgusu. Solunum Hastalıkları 2011; 22: 22-5.
5. Gün BD, Bahadır B, Çelebi G, Numanoğlu G, Özdamar ŞO, Kuzey GM. Fine needle aspiration cytology findings in cases diagnosed as oropharyngeal tularemia lymphadenitis. Turk J Pathol 2007; 23: 38-42.
6. Şahin M, Atabay Hİ, Bıçakçı Z, Ünver A, Otlı S. Outbreaks of tularemia in Turkey. Kobe J Med Sci 2007; 53: 37-42.
7. Tarnvik A, Berlung L. Tularemia. Eur Respir J 2003; 21: 361-73. [CrossRef]
8. Parola P, Raoult D. Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. Clin Infect Dis 2001; 32: 897-928. [CrossRef]
9. Kılıç S. Francisella tularensis ve Türkiye' de tularemi epidemiyolojisine genel bir bakış. Flora 2010; 15: 37-58
10. Gayle A, Ringdahl E. Tick-borne diseases. Am Fam Phsician 2001; 64: 461-6.
11. Enderlin G, Morales L, Jacobs RF, Cross JT. Streptomycin and alternative agents for the treatment of tularemia: review of the literature. Clin Infect Dis 1994; 19: 42-7. [CrossRef]
12. Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA, et al. Tularemia as a biological weapon: medical and public health management. JAMA 2001; 285: 2763-73. [CrossRef]
13. Willke A. Tularemi. Ankem Derg 2006; 20: 222-6.
14. Kaya A, Devci K, Uysal IO, et al. Tularemia in children: evaluation of clinical, labo-ratory and therapeutic features of 27 tularemia cases. Turk J Pediatr 2012; 54: 105-12.
15. Ceylan Ö, Köse M, Öztürk MK. Çocukluk çağı tularemi hastalarının değerlendirilmesi. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2012; 2: 131-6.