

Gaucher Hastalığı, Diabetes Mellitus ve Kronik Karaciğer Hastalığı Olan Bir Olguda Saptanan Lejyoner Hastalığı

Legionnaires' Disease in A Patient with Gaucher Disease, Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease

Haluk ERDOĞAN¹, Berna Devrim YAĞBASAN²

¹ Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

² Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

ÖZET

Erken tanı ve uygun tedavi lejyoner hastalığının komplikasyonların azaltılması, ölümlerin önüne geçilmesinde en önemli faktördür. Burada yüksek ateş, solunum sıkıntısı ve yürümede bozukluk şikayeti ile hastanemize başvuran Gaucher hastalığı, diyabeti ve kronik karaciğer hastalığı olan ve lejyoner hastalığı tanısı almış 56 yaşında erkek hasta sunulmuştur. Lejyoner hastalığının kesin tanı kriteri olarak idrarda Legionella antijeninin pozitifliği esas alınmıştır. Klaritromisin ve levofloksasin tedavisine yattığı gün başlanmış ve hasta başarılı şekilde tedavi edilmiştir. Hastanın sıcak suyunu evindeki gün ısı ile ısınan depodan sağladığı öğrenilmiştir. Hastanın evindeki banyodan ve su tankından alınan sıcak su örneklerinin kültürlerinden Legionella pneumophila serogrup 1 izole edilmiştir. Hastamızdaki bu bulgular lejyoner hastalığı kaynağı olarak güneş enerjili sıcak su sistemlerinin de araştırılmasının önemini vurgulamaktadır. Bu olgu bildiğimiz kadan ile Gaucher hastalığı olan bir hastada saptanan ilk lejyoner hastalığı olgu sunumudur.

Anahtar Kelimeler: Pnömoni; Legionella pneumophila; Gaucher hastalığı; Lejyoner hastalığı; Güneş enerjisi

SUMMARY

Legionnaires' Disease in a Patient with Gaucher Disease, Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease

Haluk ERDOĞAN¹, Berna Devrim YAĞBASAN²

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Baskent University Alanya Practice and Research Center, Antalya, Turkey

² Department of Chest Diseases, Baskent University Alanya Practice and Research Hospital, Antalya, Turkey

Early diagnosis and appropriate treatment are the most important factors in reducing the complications of Legionnaires' disease and preventing the death. In this report, a 56-year-old male patient is presented to our hospital with high fever, dyspnea, and difficulty in walking with Gaucher disease, diabetes mellitus, chronic liver disease and was diagnosed as Legionnaires' disease. The main diagnostic method was the urinary antigen detection. The patient was successfully treated with levofloxacin and clarithromycin which was started on admission day. The patient lived in an apartment and used water storage tanks heated by solar energy. The hot water samples from the bathroom and the storage tanks were positive for L. pneumophila serogroup 1. These findings in the patient emphasizes the importance of considering that the domestic water systems heated by solar energy should be searched as a source of this infection. To the best of our knowledge, the patient was the first case of Legionnaires' disease associated with Gaucher disease.

Key Words: Pneumonia; Legionella pneumophila; Gaucher disease; Legionnaires disease; Solar energy

GİRİŞ

Legionella türü bakterilerin yaptığı infeksiyon lejyonelloz olarak isimlendirilir ve iki majör formu vardır; akciğer tutulumunun ön planda olduğu sistemik bir infeksiyon olan lejyoner hastalığı ve grip benzeri semptomlarla seyreden, kendiliğinden tedavisiz iyileşen Pontiak ateşi. Lejyoner hastalığı hastane kaynaklı veya toplum kaynaklı olabilir. Toplum kaynaklı lejyoner hastalığı içinde seyahat ilişkili ve ev kaynaklı lejyoner hastalığı ayrı bir öneme sahiptir^[1-3]. *Legionella* türü bakterilerin ekolojik ortamı doğal su kaynaklarıdır. Lejyoner hastalığının evlerdeki içme suları ile ilişkili olduğu ilk kez 1987 yılında bildirilmiş ve bunu takip eden yıllarda ev su sistemleri ile ilişkili çok sayıda olgu bildirilmiştir. Bu olgularda çoğunlukla *Legionella pneumophila* SG1 sorumlu tutulmuştur. Çeşitli çalışmalarda da ev su sistemlerinde *Legionella* kolonizasyon oranı %6-39 arasında değişmektedir^[4-6]. Su dağıtım sistemlerinin kolonizasyonunda sıcaklık, sediment birikimi, su sisteminde durgun alanların bulunması ve komensal mikroflora gibi çeşitli çevresel faktörler önemli rol oynar. *Legionella* bakterisi 25-45°C arasında çoğalabilir, ideal sıcaklık 37-42°C arasındır. *Legionella* bakterisi 50°C üzerinde 80-120 dakika, 60°C üzerinde ise iki dakika yaşayabilir. Suyun normal klorlama düzeylerine yüksek oranda direnç gösterirler^[1,2].

Gaucher hastalığı lizozomal depo hastalıklarının en sık nedenlerinden biridir ve beta-glukoserozidaz enzim eksikliği ile karakterizedir. Otozomal resesif geçişlidir ve hastalığın prevalansı yaklaşık olarak 75.000 doğumda 1 olarak bildirilmektedir. Gaucher hastalığının nörolojik tutulumu göre üç alt tipi vardır. Hastaların yaklaşık %90'ını nonnöropatik formu olan Tip 1 alt grubundadır. Tip 1 Gaucher hastalığının erişkin formu olarak da bilinir ve Yahudi popülasyonunda daha sık saptanır. Lipid dolu makrofajların dalak, karaciğer, kemik iliği, kemik ve diğer organlara birikmesi sonucu klinik bulgular ortaya çıkar. Gaucher hastalığının tanısında Gaucher hücreleri adı verilen fagositer hücrelerin gösterilmesi önemlidir. Tanıda altın standart ise enzim ölçümleri ile birlikte moleküler analizlerdir^[7,8].

Burada Gaucher hastalığı, diyabeti ve kronik karaciğer hastalığı olan ve lejyoner hastalığı tanısı alan, kendi evinin sıcak su sisteminden etkilenmiş olabileceği düşünülen bir olgu sunulmuş, ilgili literatür gözden geçirilmiştir.

OLGU SUNUMU

Elli altı yaşında, erkek hasta yüksek ateş, üşüme, titreme, halsizlik ve yürümede bozukluk şikayeti ile 15 Eylül 2015 tarihinde hastanemizin acil servisine başvurmuştur. İki gün önce de benzer şikayetler ile Gazipaşa Devlet Hastanesi'nde ayaktan tedavi görmüş. Hastanın sistemlerinin sorgulamasında kuru öksürüğü olup, balgam ve göğüs ağrısı saptanmamıştır. Özgeçmişinde bilinen Gaucher hastalığı, Tip 1 diyabeti, kronik karaciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliği olduğu öğrenilmiştir. Gaucher hastalığı tanısı 2012 yılında dalak ve kemik iliği örneklerinin patolojik incelemesinde Gaucher hücreleri düşündüren fagositer hücrelerin görülmesi ve yapılan enzim analizinde beta-Glukosidaz eksikliğinin gösterilmesi ile konmuş.

Fizik muayenesinde genel durumu orta, bilinç açık, oryante ve koopere idi. Vital bulgularından ateş: 39.4°C, nabız: 118/dakika, solunum sayısı: 24/dakika, oda havasında SpO₂: %90 idi. Solunum sisteminin muayenesinde bilateral inspiratuvar ve ekspiratuvar sesler kabalaşmış, ral ve ronkus saptanmadı.

Yatış sırasındaki laboratuvar incelemesinde beyaz küre: 28.340/μL (4500-11.000/μL) ve %92 PNL hakimiyetinde, hemoglobin: 11.1 g/dL (12-16.5 g/dL), hematokrit %32.5 (%36-48), trombosit: 173.7 K/μL (140-440 K/μL), CRP: 191 mg/L (0-5 mg/L), glukoz: 98 mg/L, BUN:57 mg/dL (6-19 mg/dL), Kre: 2 mg/dL (0.5-1.2 mg/dL), Na: 123 mmol/L (132-146 mmol/L), AST: 410 U/L (0-55 U/L), ALT: 119 U/L (5-35 U/L), kreatin fosfokinaz (CK): 2212 U/L (0-168 U/L), albumin: 2.4 g/dL (3.4-4.8 g/dL) idi.

PA Akciğer grafisinde her iki akciğer sinüsleri kapalı, kardiomegali ve bilateral yamalı infiltrasyon saptandı. Kardiyoloji bölümü tarafından konsulte edilen hastaya EKO yapıldı ve EF %25-30, sol

ventrikül sistolik disfonksiyonu (septum-anterisep-tum 2/3 apikali, anterior 2/3 apikali, apeks akinetik), sol atrium ve sağ kalp boşluk boyutları artmış, kapaklarda senil değişiklikler, orta mitral yetmezlik, hafif aort yetmezliği, hafif triküspit yetmezlik saptandı. Tüm abdominal ultrasonografi (USG) incelemesinde kronik karaciğer hastalığı ile uyumlu olup, karaciğer sol lobda medial segmentte solid lezyon ve safra kesesi duvar kalınlığında asite sekonder artış, splenektomize, sol böbrek komşuluğunda aksesuar dalak lehine değerlendirilen solid lezyonlar ve intraabdominal minimal-orta düzeyde asit saptandı. Trifazik bilgisayarlı tomografi (BT)'sinde karaciğer sol lob medial segmentte USG'de tanımlanan lezyon BT kriterlerine göre saptanmamış olup rejenerasyon nodülü lehine değerlendirildi.

Olgumuzun akciğer grafisinin pnömoni ile uyumlu olması, altta yatan kronik hastalıklarının bulunması; laboratuvar bulgularında hiponatremisi, CK yüksekliği, böbrek ve karaciğer testlerinde bozukluk olması bize lejyoner hastalığı olabileceğini düşündürdü. İdrarda *Legionella* antijeni (Binax NOW®, *Legionella* urinary antigen, Alero Scarborough Inc., Maine, USA) çalışıldı ve pozitif bulundu. Hasta balgam çıkarmadığı için *Legionella* kültürü yapılamadı. Entübe edilmediği için de invaziv yöntemlerle de balgam örneği alınmadı. İdrarda pnömokok antijeni negatif bulundu. Alınan diğer rutin kan ve idrar kültürlerinde ise üreme saptanmadı.

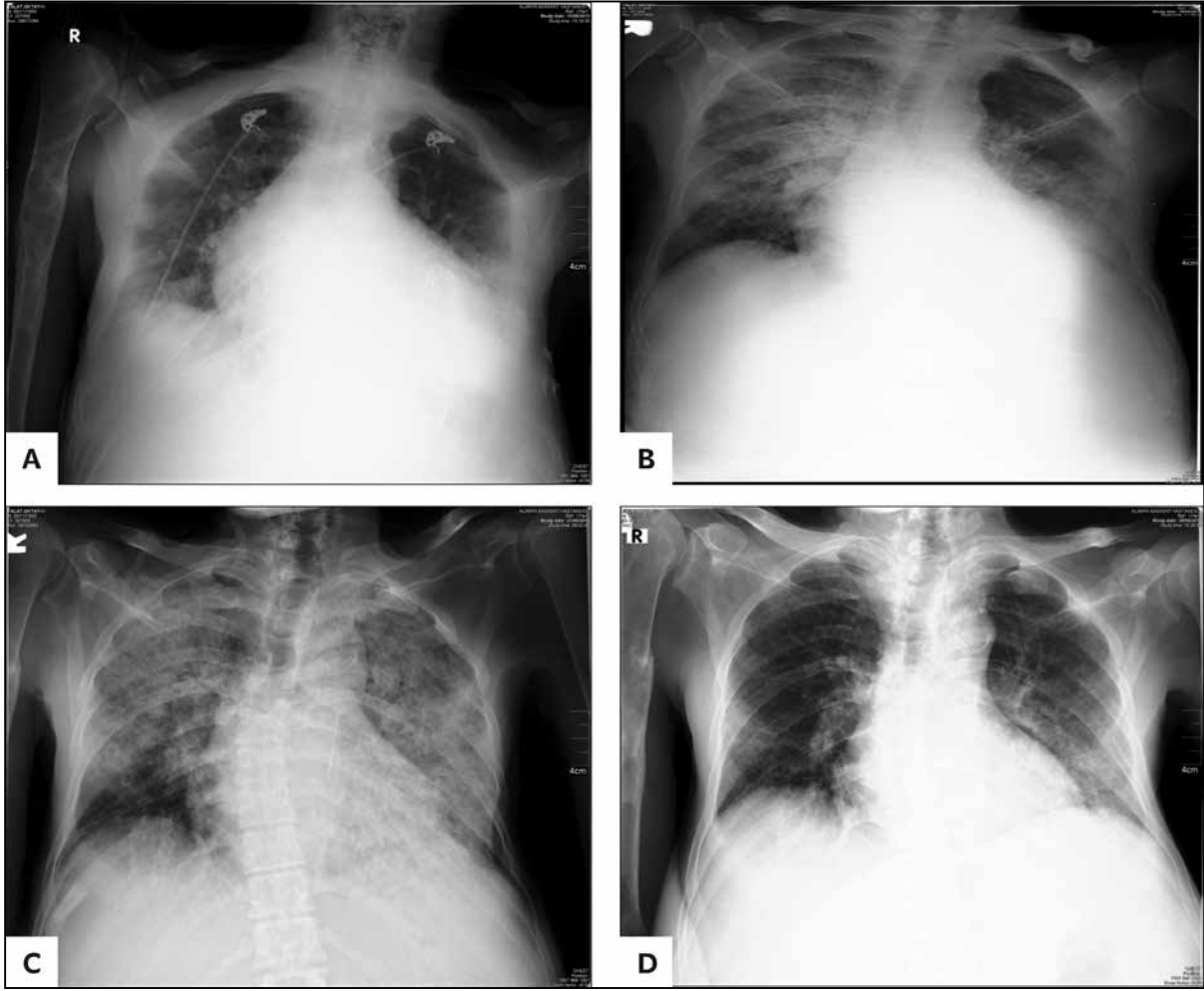
Hasta yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne yatırıldı ve solunum sıkıntısı nedeniyle sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) uygulandı. Oral alımı bozuk olması üzerine paranasal yoldan beslendi. Levofloksasin 750 mg/gün intravenöz (IV) ve klaritromisin 1 g/gün IV tedavi başlandı. Tedavi altındayken akciğer grafisindeki infiltrasyonda ilerleme görüldü (Resim 1A-D). Hasta yatışının 5. günü normal odaya alındı. Hasta yatışının 14. günü oral alımının düzelmesi, oda havasında SpO₂: %95 üzerinde olması, CRP ve lökosit sayısının normal sınırlara gelmesi üzerine taburcu edildi. Yakınları ile yapılan telefon görüşmesinde taburcu

edildikten sonraki bir ay içerisinde hepatorenal yetmezlikten hastanın kaybedildiği öğrenildi.

Hastanın hikayesinde son bir ay içerisinde seyahat veya hastaneye yatış öyküsünün bulunmaması ev kaynaklı lejyoner hastalığı olabileceğini düşündürdü. Hastanın evinde gün ısısı ile ısıtılan bir depodan sıcak su elde ettiği ve güneşin az olduğu zamanlarda banyoda bulunan anlık elektrikli su ısıtıcısını kullandığı öğrenildi. Kaynak araştırmak üzere üç adet soğuk ve üç adet sıcak su sistemlerinden olmak üzere toplam altı adet 1000 mL su örneği alındı. Su örneklerinin konsantrasyonunda 0.2 µm çaplı membran filtreler kullanıldı ve diğer bakterilerin dekontaminasyonu için ısı yöntemi (50°C'de 30 dakika) uygulandı. Su örneklerinden 100 µL alınarak BCYE-α (Buffered Charcoal Yeast Extract α-Ketoglutarate) ve GVPC (glisin, van-komisin, polimiksin, sikloheksimid) agar plaklarına ekim yapıldı. Ekim yapılan plaklar %2.5 CO₂'li etüvde 10 gün inkübe edildi ve kültürler gün aşırı değerlendirildi. *Legionella* şüpheli kolonilerden BCYE-α ve %5 koyun kanlı agara pasajlar yapıldı. BCYE-α agarda üreyip %5 koyun kanlı agarda üremeyen izolatlar özgül antiserumlar (Oxoid, DR 800M) kullanılarak tanımlandı. Evin güneş enerjisi su deposundan alınan sıcak su örneğinde 10 CFU/mL ve güneş enerjisinden gelen banyodaki sıcak su örneğinde 1420 CFU/mL *L. pneumophila* SG1 izole edildi.

TARTIŞMA

Lejyoner hastalığının insidansı toplum kökenli pnömoniler içinde %2-15 arasında değişmektedir. Hastalığın insidansı su rezervuarının kolonizasyon derecesine, kontamine su ile temas eden kişinin duyarlılığına, temasın yoğunluğuna ve enfeksiyonu saptayabilecek tanı yöntemlerinin uygulanabilirliğine bağlıdır. Pnömoni bir hastada altta yatan kronik bir hastalığın olması (kronik obstrüktif akciğer hastalığı, diyabet, immünsüpresyon), ileri yaş, sigara içiciliği lejyoner hastalığını akla getirmelidir^[1-3]. Olgumuzda altta yatan kronik hastalık (Ga-



Resim 1. (A-D) Hastanın 1, 3, 6 ve 13. gününde çekilen PA grafileri görülmektedir. Hastanın direkt grafilerinde kemiklerde Gaucher hastalığına bağlı heterojen dansite artışları olup yatış sırasında akciğer grafisindeki bilateral yamalı infiltrasyonun tedavi altında ilerlediği ve sonrasında antibiyotik tedavisi ile gerilediği görülmektedir.

ucher hastalığı, diyabet, kronik karaciğer hastalığı) ve ileri yaş risk faktörlerine sahip olup akciğer dışı semptomlar ön planda idi.

Lejyoner hastalığının kesin tanısı idrarda *Legionella* antijeninin saptanması, bakterinin izolasyonu veya *L. pneumophila* SG1'e karşı antikorların dört kat titre artışının gösterilmesi ile konur. *Legionella* üriner antijen testi kolay uygulanabilmesi, kısa bir sürede sonuç alınabilmesi (kart testin 15 dakika, ELISA ile 2-3 saat), hastalığın ilk birkaç gününde pozitifleşmesi, antibiyotik kullanımından etkilenmemesi, duyarlılığının %70-80 ve özgüllüğün %100 yakın olması nedeniyle lejyoner hastalığının

tanısında değerli bir testtir. *L. pneumophila* SG1 dışındaki diğer serogrup ve türler için güvenilir olmaması en büyük dezavantajıdır^[1-3]. Hastamızın kesin tanısı da *Legionella* üriner antijen testi pozitifliği ile konmuştur. Kliniğimize yatırılan toplum kaynaklı pnömonili olgularda klinik ve laboratuvar bulguları lejyoner hastalığını düşündürüyorsa *Legionella* üriner antijen testi çalışılmaktadır. Hiponatremi, hipofosfatemi, CK yükseliği, böbrek ve karaciğer testlerinde bozukluk diğer pnömonilere göre lejyoner hastalığında daha sık saptanan laboratuvar bulgularıdır. Olgumuzun laboratuvar testlerindeki böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde

bozukluk, CK yüksekliği, hiponatremi, hematüri lejyoner hastalığını desteklemektedir. Kültürde bakterinin izolasyonu tanıda altın standarttır ve üriner antijenin negatif olduğu *L. pneumophila* SG1 dışındaki diğer serogrupların veya non-pneumophila suşlarının neden olduğu lejyoner hastalığının tanısı için önemlidir. Ayrıca hastadan izole edilen bakteri ile epidemiyolojik odağı aydınlatmak için şüpheli su kaynağından elde edilen izolat ile eşleşip eşleşmediğinin moleküler yöntemlerle gösterilmesi için de gereklidir. Olgumuzda *Legionella* bakterisi izole edilememiş ve çevresel örneklerle karşılaştırması yapılamamıştır. İdrar antijeni ve kültür yöntemi ile tanı konulamayan şüpheli olgularda serolojik yöntemlerle dört kat titre artışının gösterilmesinin de tanıda önemli olduğu akılda tutulmalıdır.

Gaucher hastalığında hepatosplenomegali, osteoporoz, hipersplenizm ve pansitopeni sık saptanan bulgulardır. Gaucher hastalığında erken tanı ve enzim replasmanı ile komplikasyonlar azaltılabilmektedir. Hastamızda Gaucher hastalığı tanısı 53 yaşında konmuş ve kronik karaciğer hastalığı, hipersplenizm, kemik tutulumu gibi organ tutulumlarına bağlı komplikasyonlar görülmüştür. Bu gibi olgularda hastamızda olduğu gibi hipersplenizm tedavisi için splenektomide yapılabilmektedir. Bunlarda Gaucher hastalığı olan bireylerin enfeksiyonlara karşı duyarlılığını artırmaktadır^[7,8]. Hastanın YBÜ'ye yatırılması ve altta yatan kronik hastalıkları nedeniyle klaritromisin ve levofloksasin kombinasyon tedavisi tercih edildi. Hastanın antibiyotik tedavisine yanıtı diğer takip ettiğimiz ciddi seyirli lejyoner hastalığı olgularımıza benzerdi^[3,9].

Ev su sistemlerinde solar enerji kullanımı dünyada gittikçe yaygınlaşmaktadır. Güneş enerjisi ile ısıtılan depolarda özellikle az güneşli dönemler, ölü boşlukların olduğu yapısal hatalı depolar ve sıcak su deposunun düzenli temizliğinin yapılmaması biofilm tabaka oluşumuna neden olarak *Legionella* bakterisinin çoğalmasını destekleyebilir. Mouchtouri ve arkadaşları Yunanistan'da güneş enerjisi ile ısıtılan otel su sistemlerinin *Legionella* kolonizasyon oranını %17 olarak saptamışlardır^[10]. Henüz

yayınlanmamış başka bir makalemizde lejyoner hastalığı olarak tanı koyduğumuz toplum kaynaklı iki olgunun evlerindeki güneş enerjisi ile ısıtılan su sistemlerinin de *L. pneumophila* SG1 ile kolonize olduğunu gösterdik^[9]. Hastaneye yatış ve seyahat öyküsü olmayan hastalarda ev su sistemlerinin de kaynak olabileceği akla gelmelidir. Bu olgular kullanılan güneş enerji sistemlerinin *Legionella* bakterisinin üremesini engelleyecek sıcaklığa ulaşmasının ve düzenli temizliğinin yapılmasının ev su sistemlerinden kaynaklanan olguların önlenmesinde faydalı olacağını düşündürmektedir. Güneş enerjisi ile ısıtılan depoların içerisine yerleştirilen elektrikli ısıtıcılar veya özel olarak dizayn edilmiş güneş enerji sistemleri ile sıcaklık istenilen seviyelere çıkartılabilir.

Sonuç olarak lejyoner hastalığında erken tanı ve uygun tedavi hayat kurtarıcı olabilir. Güneş enerjisi ile ısıtılan ev su sistemlerinin de *Legionella* ile kolonize olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Pubmed, WEB of Sciencetaraandığında bu olgu Gaucher hastalığı olan bir hastada bildirilen ilk lejyoner hastalığı olgu sunumudur.

KAYNAKLAR

1. Phin N, Parry-Ford F, Harrison T, Stagg HR, Zhang N, Kumar K, et al. Epidemiology and clinical management of Legionnaires' disease. *Lancet Infect Dis* 2014;14:1011-21.
2. Erdogan H. Lejyonellozis. Kurt H, Gündeş S, Geyik MF (editörler). *Enfeksiyon Hastalıkları. Birinci baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi, 2013;252-5.*
3. Erdogan H, Erdogan A, Lakamdayali H, Yilmaz A, Arslan H. Travel-associated Legionnaires disease: clinical features of 17 cases and a review of the literature. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2010;68:297-303.
4. Pedro-Botet ML, Stout JE, Yu VL. Legionnaires' disease contracted from patient homes: the coming of the third plague? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:699-705.
5. Alary M, Joly JR. Risk factors for contamination of domestic hot water systems by legionellae. *Appl Environ Microbiol* 1991;57:2360-7.
6. Stout JE, Yu VL, Yee YC, Vaccarello S, Diven W, Lee TC. *Legionella pneumophila* in residential water supplies: environmental surveillance with clinical assessment for Legionnaires' disease. *Epidemiol Infect* 1992;109:49-57.

7. Mistry PK, Belmatoug N, vom Dahl S, Giugliani R. Understanding the natural history of Gaucher disease. *Am J Hematol.* 2015;90(Suppl 1):S6-11.
8. Mucci JM, Rozenfeld P. Pathogenesis of bone alterations in Gaucher disease: the role of immune system. *J Immunol Res* 2015;2015:192761.
9. Erdogan H, Arslan H. Domestically acquired Legionnaires disease: Two case reports. *Balkan Med J (article in press)*
10. Mouchtouri V, Velonakis E, Tsakalof A, Kapoula C, Goutziana G, Vatopoulos A, et al. Risk factors for contamination of hotel water distribution systems by *Legionella* species. *Appl Environ Microbiol* 2007;73:1489-92.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Haluk ERDOĞAN

Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve
Araştırma Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği
Antalya-Türkiye

E-posta: erdoganhaluk@hotmail.com