

Ülkemizde Endemik Bir Zoonoz Nedeni; Tularemi'ye Bağlı Santral Sinir Sistemi Vaskülit

Central Nervous System Vasculitis Due to an Endemic Zoonosis in Türkiye; Tularemi

Eda ÇOBAN¹, Helin Cansu SERİNDAG¹, Eda SALİHOĞLU KARA², Hatem Hakan SELÇUK³, Fulya EREN¹,
Vasfiye Burcu ALBAY¹, Aysun SOYSAL¹

¹Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

²Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroradyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Tularemi bakteriyel zoonotik bir hastalıktır. Etyolojik ajan gram negatif bir kokobasil olan *Francisella tularensis*'tir. Türkiye'nin de bazı bölgelerinde salgınlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Klinik formları; ülseroglandüler veya glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, solunum ve tifoidal formlardır. Nörolojik tutulum nadirdir; literatürde en sık menenjit ve ensefalit kliniği ile bildirilmiş olgular bulunmaktadır.

Kırk iki yaşındaki olgumuzda, akut gelişen nörolojik bulgular nedeniyle, öncelikle demyelinizan hastalık, iskemik serebrovasküler hastalık, vaskülit düşünülmüştür. Sistemik muayenede tespit edilen lenfadenopatilerden yola çıkarak tularemi enfeksiyonu şüphelenmiştir. İskemik inme neden

olabilecek bir etyolojik faktör tespit edilmemiş, demyelinizan hastalık dışlanmıştır. Dijital substraksiyon anjiyografide damar duvarlarında kontür düzensizlikleri vaskülitte uyumlu bulunmuştur. Tedavi ile lezyonlar kısmen gerilemiş, tedaviye ara verilmesi ile yeni bir enfarkt gelişmiştir. Tüm bulgular hastada sorumlu etkenin *Francisella tularensis* olduğunu ve tularemi enfeksiyonuna bağlı santral sinir sistemi vaskülit olabileceğini düşündürmüştür.

Olgumuz literatürde benzerinin olmaması nedeniyle sunuma değer bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Tularemi, vaskülit, enfarkt

ABSTRACT

Tularemia is a bacterial zoonotic disease. The etiologic agent is *Francisella tularensis* which is a gram negative coccobacillus. It is also an epidemic disease in some parts of Turkey. Clinical forms are ulceroglandular or glandular, oculoglandular, oropharyngeal, respiratory, and typhoidal forms. Neurological involvement is rare. It is usually presented with meningitis and encephalitis in literature.

Our 42-year-old patient was suspected for demyelinating disease, ischemic cerebrovascular disease and vasculitis because of acute onset of neurological symptoms. She was diagnosed as tularemia during the investigation of her lymphadenitis. No etiologic risk factor was found

for cerebrovascular disease, and demyelinating disease was excluded. Digital subtraction angiography revealed the narrowing of the cerebral vessels. The lesions were partially regressed with the treatment. However, a new infarction developed with the interruption of treatment. All these findings suggested the diagnosis of central nervous system vasculitis due to *Francisella tularensis* infection.

Our case was thought to be worthful to be written as it was the only vasculitic case due to tularemia in the literature.

Keywords: Tularemia, vasculitis, enfarct

Cite this article as: Çoban E, Serindağ HC, Salıhoğlu Kara E, Selçuk HH, Eren F, Albay VB, Soysal A. Ülkemizde Endemik Bir Zoonoz Nedeni; Tularemi'ye Bağlı Santral Sinir Sistemi Vaskülit. Arch Neuropsychiatry 2021; 58:73-76.

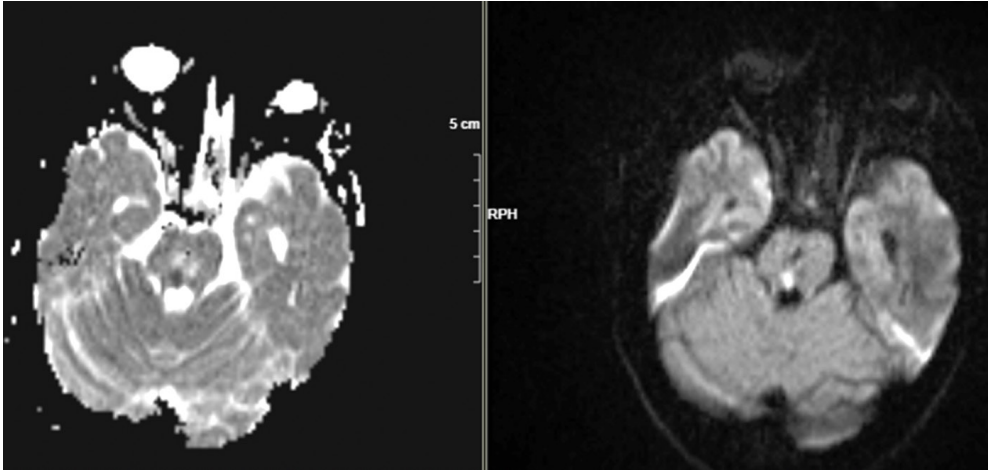
GİRİŞ

Tularemi, gram negatif, fakültatif, intrasellüler bir bakteri olan *Francisella tularensis* tarafından oluşan bir zoonozdur. Bu bakteri, insanlar dahil en az 250 türü etkilemektedir. Öncelikle kuzey kutbunda görülmekte olup en sık İskandinavya, kuzey Amerika ve Avrasya'da bildirilmiştir. 1956'dan bu yana Türkiye'de bilinmekte olup, 1988'de Marmara bölgesindeki salgın sonrası ülkemizde yaygın olarak gözlenmeye başlanmıştır (1).

Tularemi kliniği çeşitlilik göstermekle birlikte organizmanın girdiği vücut bölgesine göre değişkenlik gösterir. 3-5 günlük bir inkübasyon dönemini

takiben sıklıkla grip benzeri bir hastalık, ateş, terleme, vücut ağrıları, baş ağrısı ve halsizlikle kendini gösterir. Eritema nodozum, eritema multiforme, makülopapüler döküntüler, akne ve veziküler lezyonlar %20 hastada cilt lezyonları olarak kendini gösterir. Menenjit, abse ve endokardit tularemiye gözlenen fulminan bulgular olup nörolojik tutulum nadirdir (2).

Yazımızda demyelinizan hastalık ön tanısı ile kliniğimize yatan, tularemi enfeksiyonuna bağlı santral sinir sistemi (SSS) vaskülit tanısı almış



Şekil 1. Pons sağ yarımında akut enfarkt

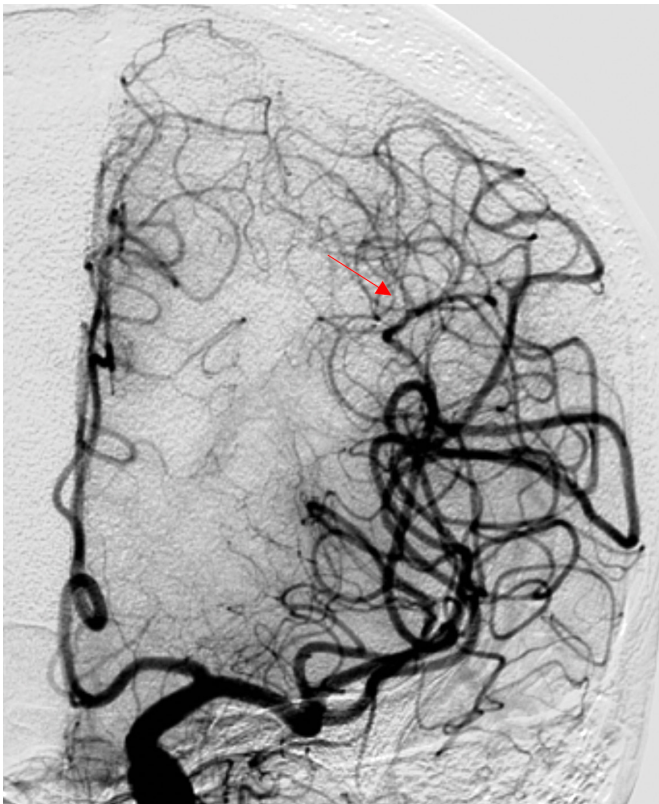
olgumuzdan yola çıkarak, ülkemizde endemik bir zoonoz olan tularemiye dikkat çekmek ve nörolojik hastalıklara yol açan nadir nedenlerden biri olan enfeksiyonu hatırlatmayı amaçladık.

OLGU

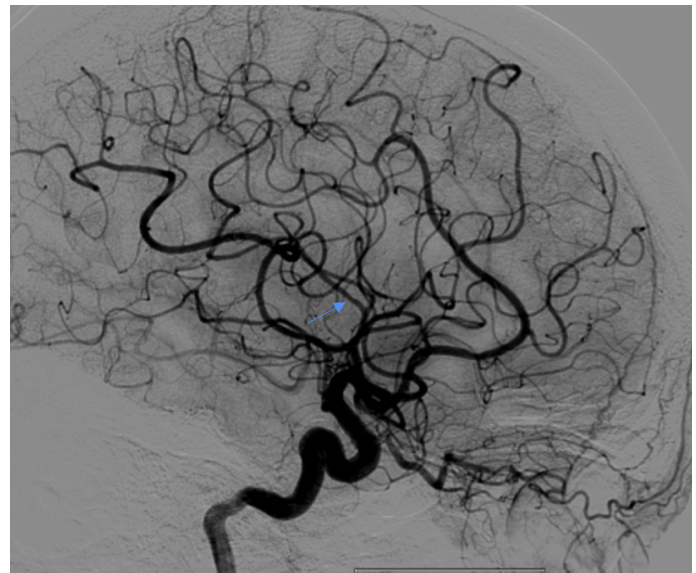
42 yaşında kadın hasta acil nöroloji polikliniğimize çift görme, bulantı, kusma şikâyetleri ile başvurdu. Özgeçmişinde herhangi bir özellik olmayan hastanın nörolojik muayenesinde sağ gözde internükleer oftalmopleji, sol hemiparezi ve sol hemihipoestezi tespit edildi. Diffüzyon ağırlıklı magnetik rezonans görüntüleme (MRG) pons sağ yarımında diffüzyon kısıtlılığı gösteren, ADC'de sönen lezyon tespit edildi (Şekil 1). Kontrastlı beyin MRG'de her iki periventriküler alanda, peritrigonal bölgede, perikallosal alanda, sentrum semiovale ve korona radiata düzeyinde konfluen tarzda ve milimetrik boyutta, ayrıca pons orta kesiminde benzer karakterde, T2

ve FLAİR sekanslarda hiperintens kontrast tutmayan lezyonlar izlendi. Ön planda demyelinizan hastalık, iskemik serebrovasküler hastalık, vaskülit düşünülerek ayırıcı tanı amaçlı yapılan tetkiklerden kranial ve servikal MR anjiyografi, elektrokardiyografi, transtorasik ekokardiyografi, kontrastlı servikal ve torakal MR incelemeleri, görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) normaldi. Rutin laboratuvar yöntemlerinde hafif lökositoz ($10,53 \mu/L$), C Reaktif protein ($5,75 \text{ mg/L}$) ve sedimentasyon yüksekliği (64 mm/s) dışında patolojik özellik saptanmadı. Hastanın oligoklonal bant, IgG indeksi, vaskülit belirteçleri, genç inme etyolojisine yönelik tetkikleri ve lomber ponksiyon sonuçları normal sınırlar içinde idi. Dijital Substraksiyon Anjiyografi (DSA) yapılan hastada her iki orta serebral arter ve anterior serebral arterin distal dalında lümeninde daralmalara yol açan kontür düzensizlikleri tespit edilerek bu bulgular vaskülit ile uyumlu bulundu (Şekil 2 ve 3).

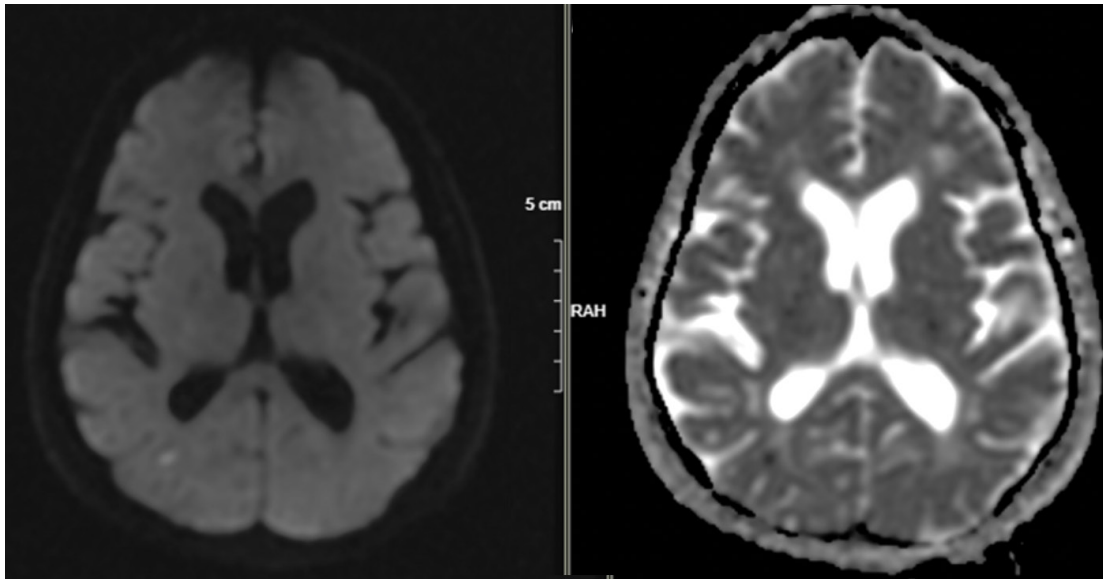
Hasta serviste yatışı sırasında gelişen boyundaki lenfadenopati (LAP) nedeniyle kulak boğaz burun kliniğine konsülte edildi. Boyun ultrasonunda en büyüğü sağda $11,6 \times 19,7 \text{ mm}$ ve solda $8,3 \times 17,4 \text{ mm}$ boyutunda olan, bazıları düzensiz sınırlı birkaç adet LAP tespit edilmesi üzerine çekilen boyun MRG'de sağda parotis bezi komşuluğunda kistik kavite ve inflamatuvar değişiklikler içeren, belirgin kontrast tutulum gösteren LAP'ler saptanarak öncelikle süpüratif lenfadenit olarak değerlendirildi. Hastaya Levofloksasin ve Ornidazol başlanması



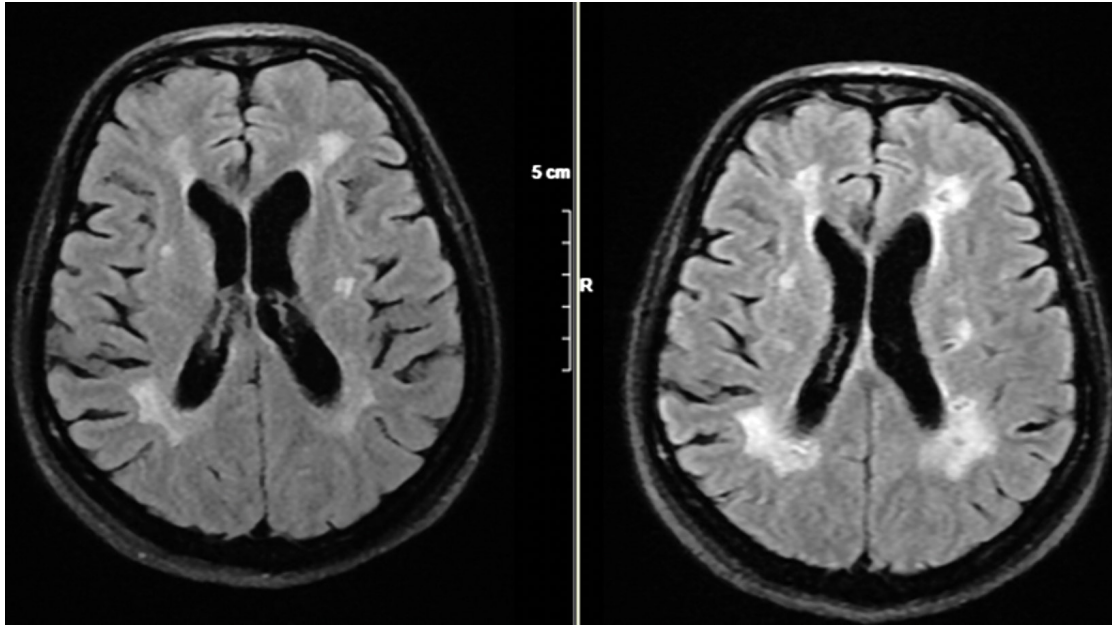
Şekil 2. Sol MCA distalde kontür düzensizliği



Şekil 3. Sağ MCA distalde kontür düzensizliği



Şekil 4. Sağ lateral ventrikül arka horn komşuluğunda akut enfarkt



Şekil 5. Solda tedavinin 25. gününde lezyonların kısmi gerilemesi

ardından LAP'de gerileme olmaması üzerine ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılarak nekrotizan granülatöz inflamasyon bulguları tespit edildi. Süpüratif nekrotizan granülatöz enfeksiyona neden olabilecek etkenlere yönelik bakılan kan örneklerinde *Francisella tularensis* mikroaglutinasyon testi 1/160 pozitif saptandı. Geriye yönelik hastadan alınan öyküde kırsal bir bölgede yaşadığı ve yakın zamanda bölgede tularemi tanısı alan 40 vaka olduğu öğrenildi. Hastanın tekrarlanan beyin omurilik sıvı incelemesi normaldi. Enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edilerek hastaya üç haftalık Streptomisin ve Doksisisiklin tedavisi başlanarak taburcu edildi. Taburculuğunun 25. gününde çekilen kontrol beyin MRG'de sağ lateral ventrikül komşuluğunda diffüzyon kısıtlılığı gösteren yeni bir lezyonun olduğu görülerek hasta yeniden servise yatırıldı (Şekil 4). Hastanın anamnezinden antibiyoterapisini beş gün aksattığı öğrenilerek yeniden başlandı. Bu arada diğer lezyonların kısmen gerilediği gözlemlendi (Şekil 5). Mevcut tedavi üç haftada tamamlanarak hasta taburcu edildi.

TARTIŞMA

Tulareminin etkeni gram (-) basil olan *Francisella tularensis*'tir. İnsanlar enfeksiyonu infekte hayvanla doğrudan temasla, av etinin yenmesiyle veya infekte hayvanla beslenmiş kan emicilerin, özellikle kenelerin ısırmasıyla kazanırlar. Bulaşma ayrıca kontamine su ve gıdaların yenmesi ve inhalasyon yolu ile olabildiği gibi laboratuvar ortamında da olabilir; ancak insandan insana bulaşma olmaz. Türkiye'de en çok bulaşma şekli kontamine memba suları ile olmaktadır (3, 4).

Tularemi semptomları bakterinin virülansına ve vücuda giriş şekline göre değişiklik göstermekle birlikte genellikle 3-5 günlük bir inkübasyon dönemini izler. Etken lenf nodlarına ulaştığında organizma çok sayıda granülom oluşturarak, süpüratif karakterde büyük, hassas LAP'lere yol açar. Tutulan lenf nodlarında abse formasyonu tipiktir. Bakteriyemi de gözlemlenir. Hastalık lenf nodlarından lenfatik sisteme ve akciğer, karaciğer, dalak, böbrekler ve santral sinir sistemi dahil diğer organ ve dokulara yayılabilir (5, 6).

Tularemi altı temel klinik tablo ile karşımıza çıkar; ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, pnömotik ve tifoidal. Dünyada endemik olduğu bölgelerde en sık gözlenen ülseroglandüler form olmasına karşın, Türkiye'de en sık orofaringeal tulareminin neden olduğu tonsillofarenjit ve şişmiş servikal lenf nodları ile gözlenmektedir (7). Bizim hastamızda da ateş, halsizlik gibi enfeksiyon bulgularının bulunmamasına rağmen büyümüş servikal lenf nodları sistemik muayenede dikkati çekmiştir.

Santral sinir sistemi tutulumu tulareminin sık olmayan komplikasyonlarından. Olasılıkla tedavi edilmemiş bakteriyeminin meninklere yayılmasıyla olduğu düşünülmektedir. Literatürde sıklıkla menenjit ve ensefalit kliniği ile prezente olmuş bildirilmiş vakalar bulunmaktadır (8). İlk bulguların başlamasını takiben 3-30 gün içerisinde menenjit veya ensefalit gelişebilmektedir. Hastalar konfüzyon, baş ağrısı, meningismus bulguları ve ateşle başvurmaktadırlar. Literatürde nöbetle başvuran bir olgu bildirilmiştir. Beyin omurilik sıvısı analizi sıklıkla mononükleer pleositöz, değişken düzeyde protein miktarı ve glukoz ile karakterizedir ve genellikle gram boyama negatiftir (9). Literatürde tularemiye sekonder gelişen SSS vaskülit olgusu bulunmamaktadır. Bu nedenle olgumuz tartışmaya değer bulunmuştur.

Hastamızda ani gelişen internükleer oftalmopleji ve sol hemiparezi ve bunu açıklayan beyin MR görüntüleri nedeni ile ön planda demyelinizan hastalık düşünülmüştür. Ancak lezyonların kontrast tutmaması, oligoklonal bant, IgG indeksinin normal olması, spinal görüntülemelerde lezyon tespit edilmemesi, VEP'in normal olması bu tanıdan uzaklaştırmıştır. İskemik serebrovasküler hastalığa neden olabilecek bir etyoloji tespit edilememiştir. Hastanın sistemik vaskülit belirteçleri normal olmakla birlikte DSA SSS vaskülit ile uyumlu bulunmuştur.

Meningovasküler sifilis, tüberküloz menenjit, fungal meningoensefalit, nörosistiserkoz, varisella zoster virüs ensefaliti, HIV ve HCV gibi çok sayıda enfeksiyon hastalığının, serebral kan damarlarında inflamasyon oluşturarak inmeye neden olduğu bilinmektedir. İnflamasyon, parankimal ve leptomeningeal damarların vasküler ve perivasküler lenfositik infiltrasyonu sonucu oluşmaktadır. Orta ve küçük çaplı leptomeningeal damarların intimasında fibroplastik kalınlaşmalar ve vasküler lümende daralmalara neden olur. Bazı damarlar organize trombus ile tamamen tıkanabilir (10, 11). Hastamızda sifilis, tüberküloz, herpes enfeksiyonu, HIV ve HCV enfeksiyonları serolojik testlerle dışlanmıştır. Tulareminin de süpüratif nekrotizan granülomatöz bir enfeksiyon nedeni olduğu bilinmektedir. Hastanın yatışı sırasında LAP'lerinin gelişmesi, akut faz reaktanlarının yüksek saptanması ve LAP'den alınan biyopside etkenin tespit edilmesi akut tularemi enfeksiyonunu desteklemektedir. Hastanın antibiyoterapi sonrası lezyonlarının kısmen gerilemesi ve tedaviye beş gün ara vermesinin ardından yeni bir lezyonun gelişmesi ve DSA bulguları enfeksiyona sekonder SSS vaskülitini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, etyolojisi belirlenememiş, nörolojik bulgularla ve servikal lenfadenopati ile gelmiş olgularda enfeksiyona sekonder SSS vaskülitinde bir neden olarak düşünülmelidir. Sistemik muayene ipuçlarına dayanarak yapılacak ileri tetkikler nadir gözlenen bir etyolojik nedeni aydınlatmaya yardımcı olacaktır. Olgumuzdan yola çıkarak her ne kadar tularemi nadiren nörolojik bulgulara yol açsa da ülkemizde endemik bir zoonoz olarak görülmektedir. Ülkemizde endemik hastalıkların tanınması, nadir gelişebilecek ve tedavisi mümkün nörolojik tabloların aydınlatılmasına ve etyolojide belirsizliklerin azalmasına zemin hazırlayacaktır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - EÇ AS; Tasarım - AS, EK, HS; Denetleme - AS; Kaynak - AS; Malzemeler-AS; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - HS, FE, BA; Analiz ve/veya Yorum - AS, EÇ; Literatür Taraması - EÇ; Yazıyı Yazan - EÇ; Eleştirel İnceleme - AS.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

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

KAYNAKLAR

1. Kılıç A, Doğanay M. Tularemia: A re-emerging disease. Ankara Üniv Vet Fak Derg 2013;60:275-280. [CrossRef]
2. Byington CL, Bender JM, Ampofo K, Pavia AT, Korgenski K, Daly J, Christenson JC, Adderson E. Tularemia with vesicular skin lesions may be mistaken for infection with herpes viruses. Clin Infect Dis 2008;47:e4-e6. [CrossRef]
3. Schutze GE, Jacobs RF. Tularemi (Francisella tularensis). In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004. pp.937-939.
4. Celebi G, Barüonu F, Ayoğlu F, Cinar F, Karadenizli A, Uğur MB, Gedikoğlu S. Tularemia, a reemerging disease in Northwest Turkey: epidemiological investigation and evaluation of treatment responses. Jpn J Infect Dis 2006;59:229-234.
5. World Health Organization, Epidemic and Pandemic Alert and Response. WHO Guidelines on Tularaemia, 2007. http://www.who.int/csr/resources/publications/WHO_CDS_EPR_2007_7.pdf
6. Kilic S, Yesilyurt M. Tularemia: A General Overview on Current Treatment Options. Klimik J 2011;24:2-10. [CrossRef]
7. Pechous RD, McCarthy TR, Zahrt TC. Working toward the future: Insights into Francisella tularensis pathogenesis and vaccine development. Microbiol Mol Biol Rev 2009;73:684-711. [CrossRef]
8. Contentin L, Sorel J, Zamfir O, Gontier O, Lherm T, Hamrouni M, Ouchenir A, Monchamps G, Kalfon P. Francisella tularensis meningitis. Med Mal Infect 2011;41:556-558. [CrossRef]
9. Hofinger DM, Cardona L, Mertz GJ, Davis LE. Tularemic meningitis in the United States. Arch Neurol 2009;66:523-527. [CrossRef]
10. Oksi J, Kalimo H, Marttila RJ, Marjamäki M, Sonninen P, Nikoskelainen J, Viljanen MK. Inflammatory brain changes in Lyme borreliosis. A report on three patients and review of literature. Brain 1996;119:2143-2154. [CrossRef]
11. Miklosy J, Kuntzer T, Bogousslavsky J, Regli F, Janzer RC. Meningovascular form of neuroborreliosis: similarities between neuropathological findings in a case of Lyme disease and those occurring in tertiary neurosyphilis. Acta Neuropathol 1990;80:568-572. [CrossRef]