

Çoklu sistem tutulumu ile seyreden difteri vakası

Ahmet Yaramış¹, Selahattin Katar²

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Doçenti, ²Pediyatri Yardımcı Doçenti

SUMMARY: Yaramış A, Katar S. (Department of Pediatrics, Dicle University Faculty of Medicine, Diyarbakır, Turkey). Diphtheria in patient presenting multiple system damage. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2006; 49: 221-224.

A 10 year-old girl was admitted to our hospital with five-day history of fever, bilateral neck swelling, and dyspnea. The patients symptoms suggested nasopharyngeal diphtheria and she was administered penicilin and, antitoxin immediately. Nevertheless myocarditis, syncope, neuropathy and hepatitis developed after two-week hospitalization. The patient was therefore administered carnitine, dopamine, dobutamine and immunglobulin. After hospitalization for 52 days, the patient was discharged with minimal hemiparesis. The remaining of symptoms resolved on follow-up. In this article we report a patient with diphtheria and review the literature.

Key words: diphtheria, multiple system damage, myocarditis, neuropathy, hepatitis.

ÖZET: Ateş, boyunda şişlik ve nefes darlığı yakınmaları ile kliniğimize getirilen on yaşındaki kız hastaya nazofarengeal difteri düşünülerek aynı gün içinde difteri antitoksini ve kristalize penisilin başlanmasına rağmen, yatışının ikinci haftasından sonra sırasıyla miyokardit, inme, nöropati, ve hepatite bağlı bulgular ortaya çıktı. Miyokardit için karnitin, dobutamin, dopamin ve immünglobulin uygulanan hasta, yatışının 52. gününde minimal hemiparezi ile taburcu edildi. Daha sonraki beş yıllık izlemlerinde hafif hemiparezi dışında herhangi bir sorunu olmayan hastayı literatür bilgileri eşliğinde sunmayı amaçladık.

Anahtar kelime: difteri, çoklu sistem tutulumu, miyokardit, nöropati, hepatit.

Difteri, *Corynebacterium diphtheriae*'nin neden olduğu, üst solunum yollarında oluşan psödomembranlara bağlı obstrüksiyon yanında iç organları ve sinir sistemini etkileyen, akut toksik bir enfeksiyon hastalığıdır. Hastalığın sistemik bulgularından bakterinin ekzotoksini sorumludur. En sık rastlanan şekil tonsil ve farinks difterisidir. Dolaşım ve sinir sistemi tutulumu en sık görülen komplikasyon olmasına rağmen toksik kardiyomiyopati hastalığa bağlı ölümlerin %50-60'dan sorumludur. Nöropati, toksinin sinir dokusuna yaptığı zedelenme ile oluşur. Yumuşak damak felci ise en sık ve en erken ortaya çıkan bulgudur. Miyokardit, trombositopeni ve lökositöz kötü prognoz belirleyicileridir.

Vaka Takdimi

Boyunda şişlik, ateş ve nefes darlığı yakınmalarıyla kliniğimize getirilen on yaşındaki kız hastanın öyküsünde beş gün önce ateşinin başladığı,

daha sonraki günlerde şikayetlerine boyun iki yan tarafında şişliğin ve nefes darlığının eşlik ettiği, öyküsünde hiçbir aşısının yapılmadığı ve sağlıklı üç kardeşinin olduğu öğrenildi. İlk fizik muayenesinde; vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi ölçümleri yaşına göre normal sınırlardaydı. BCG skarı yoktu. Boyun her iki tarafı şiş (öküz boynu görünümü), her iki tonsil ve nazofarenks üzeri gri renkte, kaldırmakla kanayan psödomembranları yanı sıra dispnesi vardı. Vücut ısısı 38.5°C, kalp tepe atımı (100/dakika), solunum sayısı (36/dakika), kan basıncı (90/69 mmHg) ve diğer sistem muayeneleri normaldi. İlk laboratuvar incelemelerinde ise hemoglobin 14.8 gr/dl, hematokrit %42.6, lökosit sayısı 21700 mm³, trombosit sayısı 122.000/mm³ ve eritrosit sedimantasyon hızı 52 mm/saat idi. Periferik kan yayma incelemesinde %60 polimorfonükle lökosit, %40 lenfosit, serum alanin transferaz (ALT) 120 U/L, aspartat

transferaz (AST) 94 U/L ve laktik dehidrogenaz (LDH) 470 U/L değerleri hafif yüksek saptandı. Boğaz sürüntüsünün Gram boyamasında gram pozitif diplokok ve gram pozitif hareketsiz basil görüldü. Bu öykü ve klinik bulgular ışığında hastaya üst solunum yolu difterisi tanısı düşünülerek izole bir odaya yatırıldı. Yatışının ilk gününde Loffler besi yerinde ekilmek üzere boğaz sürüntüsünden örnek alındıktan hemen sonra intravenöz tek doz difteri antitoksini (80.000 IU) ile beraber 14 gün süreyle kristalize penisilin (300.000 Ü/kg/gün) uygulandı. Aynı gün içinde çekilen elektrokardiyografisi normal idi. Yatışının üçüncü gününde Loffler besi yerinde *C. diphtheria* ürediği öğrenildi.

Klinik bulgularının ilk hafta içinde düzelmesinden sonra yatışının 15. gününde ani nefes darlığı, sol tarafında güçsüzlük, ateş ve kusma şikayetleri beliren hastanın fizik muayenesinde kap hızı 140/dakika, TA 90/50 mm/Hg, gallop ritmi, hepatomegali ve pretibial ödem, sol periferik fasiyal paralizi yanında sol hemiparezi, aynı tarafta derin tendon reflekslerinin arttığı ve taban derisinin pozitif olduğu saptandı. Telegrafide kardiyomegali ve bilateral akciğer ödemi ile uyumlu görünüm vardı (Şekil 1). EKG'de önce çift dal bloğu ve ST elevasyonu, iki gün içinde ise T negatifliği ve ventriküler ekstrasistoller, standart deviasyonlarda yaygın voltaj düşüklüğü saptandı. Ekokardiyografide sol kalp boşlukları genişlemiş, kontraktiliteleri belirgin azalmış, sol ventrikül kas kitlesinde hafif artış, mitral ve triküspit kapak yetmezliği, aortik ve pulmoner akım hızlarının azaldığı, ejeksiyon ve fraksiyonunun % 23.5 olduğu saptandı. Kranial BT'de sağ kapsula interna komşuluğunda 2x1 cm boyutlarında hipodens, belirgin kontrastlama gösteren lezyon, sağ orta

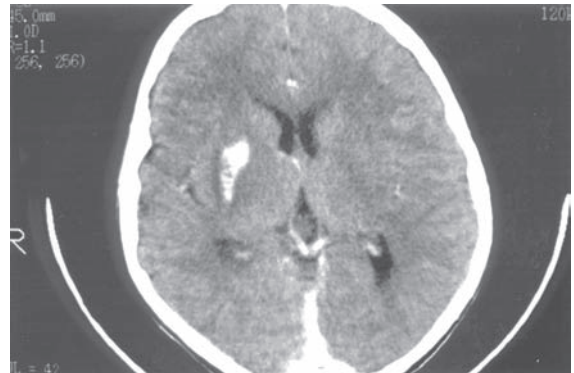
serebral arter alanına uyan trombo-emboliye bağlı enfarktı düşündürdü (Şekil 2). Kalp yetmezliği için enalapril (5 mg/doz, yedi gün), dobutamin ve dopamin (10 µg/kg/dk, beş gün), furosemid (2 mg/kg/doz, üç gün) tedavisi başlandı. Ayrıca intravenöz immünglobülin (1 gr/kg/gün) iki gün uygulandı. İki gün sonra yutma güçlüğü, uvula paralizisi ve disfonik konuşmasının gelişmesi üzerine nazogastrik beslenmeye geçildi. Laboratuvar incelemelerinde AST (283 U/L), ALT (475 U/L) ve LDH (457 U/L) değerleri yüksek bulundu. Yatışının 19. gününde kalp yetmezliği bulgularında düzelme saptandı ve EKG'si normal olarak değerlendirildi, 35. gününde ise uvula paralizisi ve disfonik konuşmasının düzelmesi üzerine nazogastrik beslenmesi kesilerek oral beslenmeye başlandı. Yatışının 52. günde sol ekstremitelerinde hafif güçsüzlük dışında genel durumunun düzelmesi üzerine taburcu edildi. Halen kontrolümüzde olan hastanın son fizik muayenesinde sol ekstremitelerde çok hafif güçsüzlük dışında diğer sistem muayeneleri doğal tespit edildi. Hastanın ekokardiyografisi normal idi, kranial MRG'de sağ bazal ganglionda 2x1 cm boyutunda kronik malazik alan saptandı (Şekil 3).

Tartışma

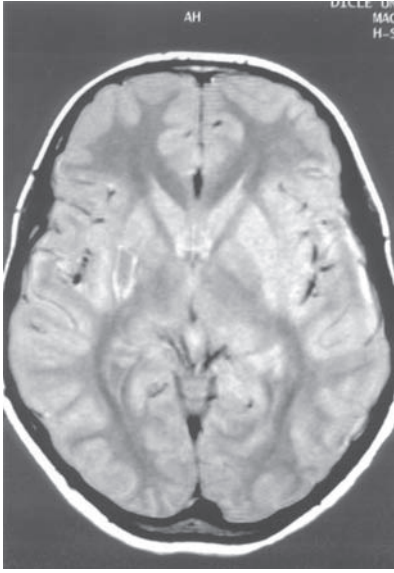
Difteri basili 120 yıl önce ilk olarak Friederic Loeffler tarafından izole edildi¹. On dokuzuncu yüzyılın başlarında çocuklarda ölümcül bir enfeksiyon nedeni olarak görülen difteri hastalığı 1940-1950 yıllarına kadar birçok ülkede aşılama programlarından önce endemik görülebilmekteydi². Rusya'da 1989'da toplam 839 olan vaka sayısı 1994'de 48.000 gibi çok yüksek bir oranla epidemiyeye dönüşmüştür³. Bunun tam nedeni bilinmemekle beraber



Şekil 1. Telegrafide kardiyomegali ve akciğer ödemi ile uyumlu görüntü.



Şekil 2. Kontrastlı beyin tomografisinde sağ putamen alanına uyan enfarkt ile uyumlu intensite artışı.



Şekil 3. Kontrol kranial manyetik rezonans görüntülemesinde sağ bazal ganglionda 2x1 cm boyutunda kronik malazik alan.

aşılamanın kapsamlı ve etkili yapılamaması yanında toksijenik *C. diphtheria* suşunun yayılmasına bağlanmıştır³. Yaygın aşılama yapılan ülkelerde difteri nadir görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde bildirilen yıllık vaka sayısı beşin altındadır⁴. Son yıllarda başarılı aşılama programı sonucu bir çok gelişmiş ülkede eradike edilen hastalık gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen görülmektedir. Ülkemizde ise difteri sporadik ve nadir olarak görülmektedir.

C. diphtheriae üst solunum yolları mukozasına yerleştikten sonra, ekzotoksin salgılamaya başlar. Bu toksin lokal doku nekrozu yapar, kana absorbe olduktan sonra kardiak, norolojik, hepatik ve renal zedelenmeyi neden olur. Tedavide enfeksiyonun lokalizasyonuna, difteri membranının büyüklüğüne, toksik etkinin şiddetine ve klinik tablonun süresine bağlı olarak 20.000–120.000 IU difteri antitoksini verilmesiyle 60 dakika içinde toksinler genellikle nötralize olur⁵. Bu yüzden antitoksin verilmesi

erken tedavide çok önem taşımaktadır. Ancak antitoksine bağlı aşırı duyarlılık gelişebileceği için dilüsyon testi öncelikle yapılmalıdır. Vakamızda difteri ile uyumlu klinik bulgular yanında kaldırmakla kanayan psödomembranları görülünce, kültür sonucu beklenmeden ve dilüsyon testinden hemen sonra 80.000 IU dozunda difteri antitoksini hemen uygulandı.

Tanı lokal lezyonlarda organizmanın izolasyonu ve kültürde bakterinin üretilmesi ile konulmaktadır. Ancak vakaların %40'ı kültür negatif olabilmektedir⁶. Hastamızın kültüründe üçüncü günde *C. diphtheria* üredi. Miyokardit %10-25 hastada görülür ve difteriye bağlı ölümlerin %60'ından sorumludur. Miyokardit komplikasyonu hastalığın ya akut dönemde ya da yerel hastalığın iyileşme döneminden birkaç hafta sonra ortaya çıkabilir. Bu vakada iyileşme döneminde miyokardit gelişti. Difteri miyokarditinde bradikardi, taşikardi, atrio-ventriküler blok ve dal bloğu görülebilir⁷. 1998 yılında yapılan bir çalışmada hastaların %40'ında taşikardi, %13.1'inde ise bradikardi saptanmıştır⁸. Difteri kardit tanısı için ekokardiyografide ventriküler dilatasyon, myokard hipertrofisi ve sol ventrikül yetmezliği olmalıdır⁸. Hastamızın ekokardiyografi bulguları miyokarditle uyumlu bulundu.

WHO ve Rusya'nın sınıflandırmasına göre difteri hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç şekle ayrılır (Tablo I). Bizim vakamızda her iki boyun ve klavikula altına kadar ödem olduğu için şiddetli şekil olarak değerlendirildi. Şiddetli difteri şeklinde ölüm oranı yüksek olarak bildirilmektedir⁶.

Hastalığın geçirilmesi ile koruyucu immün cevap oluşmamaktadır. Bu nedenle hastamıza ve aile fertlerine difteri aşısı yanında diğer eksik aşıları yapıldı. Hasta ile yakın teması olan kişilere boğaz kültürleri alındıktan sonra, eritromisin veya penisilin profilaksisi ile birlikte difteri aşısı yapılmış olanlara rapel, yapılmamış olanlara ise aşı programı uygulanır. Hastamızın yatışının ilk gününde İl Sağlık Müdürlüğü yetkilileri uyarılarak hasta ile yakın teması

Tablo I. WHO ve Rusya Difteri Klasifikasyonu

WHO sınıflandırması	Rusya sınıflandırılması
Hafif şekil	Lokalize şekil: Tonsillerde lokalize psödomembran
Orta şekil	Generalize şekil: İki tonsilde yaygın psödomembran ve submaksiller ödem
Şiddetli şekil	Toksik şekil: Klavikula üst ve aşağısını kaplayan ödem

olan tüm kişilerin boğaz kültürleri alındıktan sonra yedi gün süreyle uygun dozda eritromisin başlandı ve aşıları yaptırıldı. Hiç birinde boğaz sürüntüsü kültüründe üreme olmadı.

Difteride, akut dönemde veya iyileştikten sonra miyokardit gibi ciddi komplikasyonların gelişebileceğini ve buna bağlı yüksek oranda ölümlerin veya sekellerin görülebileceğini ve bundan dolayı hastanın uzun süre izlenmesi gerektiğini hatırlatmak istedik. Bu vakada miyokardite yönelik uygulanan destek tedavisi yanında intravenöz immünglobülin tedavisinin de mortalite ve morbiditeyi belirgin düşürdüğü kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Loeffler F. Untersuchungen uber die bedeutung der micro-organismen fur die entstehung der diphtherie. Mitt Kaiserlichen Gesundheitsamt 1884; 2: 421-499.
2. Kleinman LC. To end an epidemic-lessons from the history of diphtheria. N Engl J Med 1992; 326: 773-777.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Diphtheria epidemic-the new independent states of the former Soviet Union 1990-1994. MMWR 1995; 44: 177-181.
4. American Academy of Pediatrics. Summaries of infectious diseases. In: Peter G. (ed.) 1997 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases, 24th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 1997: 194.
5. Neyzi O, Ertuğrul T. Pediatri. (3. baskı) İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2002: 502-506.
6. Lakkireddy DR, Kondur AK, Chediak EJ, Nair CK, Khan IA. Cardiac troponin I release in non-ischemic reversible myocardial injury from acute diphtheric myocarditis. Int J Cardiol 2005; 98: 351-354.
7. Perles Z, Nir A, Cohen E, Bashary A, Engelhard D. Atrioventricular block in a toxic child: do not forget diphtheria. Pediatr Cardiol 2000; 21: 282-283.
8. Loukoushkina EF, Bobko PV, Kolbasova EV, et al. The clinical picture and diagnosis of diphtheritic carditis in children. Eur J Pediatr 1998; 157: 528-533.