

Miliyer Tüberküloz Olgusunda *Rhizobium Radiobacter* Bakteriyemisi

Rhizobium Radiobacter Bacteremia in Miliary Tuberculosis: Case Report

Ufuk TURHAN,^a
Alper GÜNDOĞAN,^b
Tuncer ÖZKISA,^c
Berat KAÇMAZ,^c
Seyfettin GÜMÜŞ,^c
Orhan BEDİR,^d
Ömer DENİZ,^c
Ergun TOZKOPARAN^c

^aGöğüs Hastalıkları Kliniği,
^qMikrobiyoloji Bölümü,
Balıkesir Asker Hastanesi, Balıkesir
^bGöğüs Hastalıkları Kliniği,
Diyarbakır Asker Hastanesi, Diyarbakır
^cGöğüs Hastalıkları AD,
Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 29.02.2016
Kabul Tarihi/Accepted: 24.05.2016

Bu çalışma, Türk Toraks Demeği
17. Yıllık Kongresi (2-6 Nisan 2014,
Antalya)'nda poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Ufuk TURHAN
Balıkesir Asker Hastanesi,
Göğüs Hastalıkları Kliniği, Balıkesir,
TÜRKİYE/TURKEY
ufukturhan@hotmail.com

ÖZET *Rhizobium* türleri, yaygın olarak toprakta bulunan aerobik, hareketli, sporsuz, katalaz, oksidaz, üreaz pozitif ve gram-negatif basillerdir. *Rhizobium radiobacter*, seksenli yıllara kadar klinik örneklerden izole edilmesine rağmen insanlarda enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmeyordu. Enfeksiyon etkeni olarak ilk kez 1980 yılında protez kapak endokarditli bir hastadan izole edildiği bildirilmiştir. Bu bakteriler genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış ve/veya kateter-protez gibi yabancı cisim kullanılan hastalarda enfeksiyona yol açmaktadırlar. Bakteriyemi, peritoneal diyaliz kaynaklı peritonit, üriner sistem enfeksiyonu ve nadir olarak da sellülit, endoftalmit ya da pnömoni ile prezente olabilir. Miliyer tüberkülozu olan bir hastada görülen *Rhizobium radiobacter* bakteriyemisi olgusunu sunuyoruz. Literatürde tüberkülozlu hastada *Rhizobium radiobacter* bakteriyemisi daha önce bildirilmemiş olup, özellikle miliyer tüberkülozlu hastalarda, tedaviye dirençli ateş durumunda *Rhizobium radiobacter* bakteriyemisi akılda bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Agrobacterium tumefaciens; tüberküloz, miliyer

ABSTRACT *Rhizobium* species are commonly found in soil, aerobic, motile, free of spores, catalase, oxidase, urease-positive and gram-negative bacillus. Until the 1980s, *Rhizobium radiobacter* was not accepted as a cause of an infection in humans despite being isolated from clinical samples. For the first time in 1980 it was isolated from a patient with prosthetic valve endocarditis as a cause of an infection. These bacterias are usually cause infection in immunosuppressed patients and/or in patients whom foreign bodies like catheter-dentures are used. Infection may be seen as bacteremia, peritoneal dialysis associated peritonitis, cellulitis, urinary tract infection and endophthalmitis or pneumonia rarely. We present a miliary tuberculosis case who has *Rhizobium radiobacter* bacteremia. In the current literature, *Rhizobium radiobacter* bacteremia with tuberculosis has not been reported before. Especially in miliary tuberculosis patients who have persistent fever despite the treatment, *Rhizobium radiobacter* bacteremia also should be keep in mind.

Key Words: Agrobacterium tumefaciens; tuberculosis, miliary

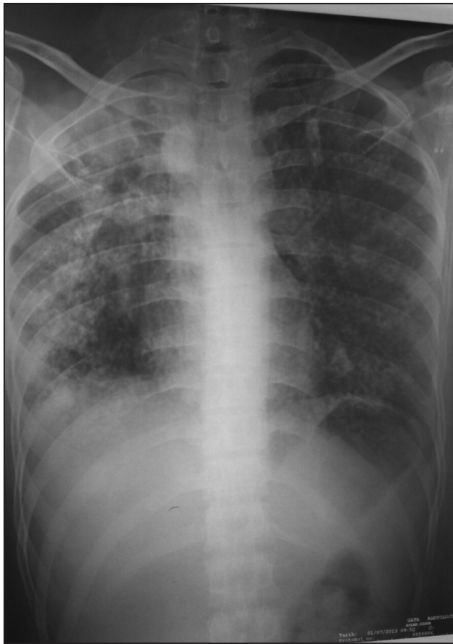
Türkiye Klinikleri Arch Lung 2016;17(2):31-4

G eçmişte *Agrobacterium* olarak bilinen, daha sonra 16S rDNA analize göre sınıflandırılan *Rhizobium* türleri, yaygın olarak toprakta bulunan aerobik, hareketli, sporsuz, katalaz, oksidaz, üreaz pozitif ve gram-negatif basillerdir.^{1,2} Özellikle bitki patojeni olan bu grup (*Rhizobium radiobacter*, *Rhizobium rhizogenes*, *Rhizobium rubi*, *Rhizobium vi-tis*) içinde *R. radiobacter* insanlarda da enfeksiyona neden olabilmektedir.³

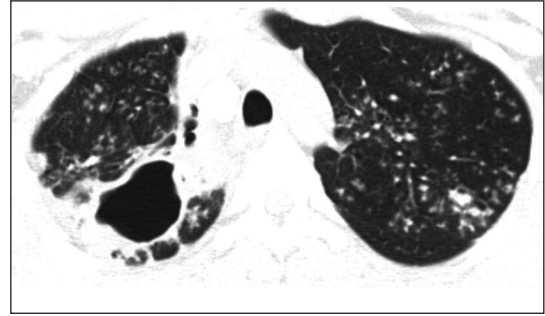
Seksenli yıllara kadar klinik örneklerden izole edilmesine rağmen insanlarda enfeksiyon etkeni olarak kabul edilmeyen bu patojenin, enfeksiyon etkeni olarak ilk kez 1980 yılında protez kapak endokarditli bir hastadan izole edildiği bildirilmiştir.⁴⁻⁶ Bu bakteriler genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış ve/veya kateter-protez gibi yabancı cisim kullanılan hastalarda enfeksiyona yol açmaktadır. Bu çalışmada, miliyer tüberkülozlu bir olguda görülen *R. radiobacter* bakteriyemisi sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi iki yaşındaki erkek olgu, masif hemoptizi nedeni ile kliniğimize refere edildi. Olguda bir aydır ateş, öksürük, kanlı balgam ve kilo kaybı şikâyetleri mevcuttu. Hemoptizi miktarı bazı günler hiç olmazken, bazı günler 150-200 cc kadar oluyordu. Geliş tansiyon: 112/67 mmHg, ateş: 37.5°C, nabız: 103/dk ve oda havasında saturasyon %93 idi. Olgunun PA akciğer grafisinde her iki akciğerde retikülonodüler tarzda milimetrik opasiteler, sağ akciğer orta zonda ve alt zon kostodiyafragmatik sinüs düzeyinde yamalı tarzda dansite artımı, sağ paratrakeal bölgede düzgün sınırlı ovoid opasite izlendi (Resim 1). Olgunun toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT)'sinde; her iki akci-

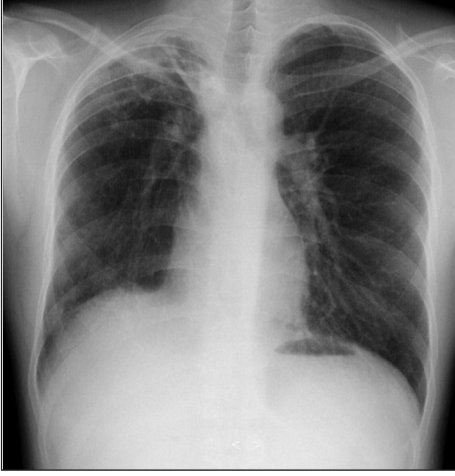


RESİM 1: Olgunun geliş PA akciğer grafisi.



RESİM 2: Olgunun geliş toraks HRCT kesiti.

ğerde yaygın milimetrik boyutlu nodüller ve tomurcuklanmış ağaç manzarası görünümü oluşturan retikülonodüler opasiteler, sağ alt lob süperiorda kaviter lezyon saptandı (Resim 2). Miliyer tüberküloz ön tanısıyla balgam aside rezistan bakteri (ARB) örnekleri alındı ve klinik ve radyolojik bulgulara göre izoniazid (INH), rifampisin (RIF), etambutol (EMB) ve pirazinamid (PZA)'den oluşan dörtlü anti-tüberküloz tedavi başlandı. Balgam ARB +4 olarak rapor edildi. Yatışının ve tedavisinin 6. gününde masif hemoptizi gözlemlendi. Bunun üzerine olguya geçici femoral kateterizasyon ile sağ bronşiyal arterlere yönelik embolizasyon işlemi yapıldı. Anti-tüberküloz tedavi sırasında olguda 38°C'nin üzerinde ateş yüksekliğinin devam etmesi nedeni ile kan kültürü gönderildi. Kan kültürü BACTEC/9050 (Becton Dickinson, Maryland, ABD) otomatize sisteminde inkübe edildi. Besiyerinde üreme gözlenmesi üzerine, Phoenix™ 100 otomatize sistemi (BD Phoenix System, Becton Dickinson, ABD) ile *R. radiobacter* üremesi tanımlandı. Üç haftadır ateş yüksekliği devam eden ve kan kültüründe *R. radiobacter* üremesi olan olgunun tedavisine, tedavinin 22. gününde levofloksasin 750 mg/gün eklendi. Levofloksasin ile 14 gün tedavi edilen olgunun ateşi normale döndü ve gönderilen kontrol kan kültüründe üreme olmadı. Miliyer tüberküloz olması ve kan kültüründe *R. radiobacter* üremesi nedeni ile immünoloji konsültasyonu alındı. Yapılan immünolojik inceleme neticesinde olguda tüberküloza bağlı geçici immün baskılanma olabileceği değerlendirildi. Yatışının 20. gününde tekrar masif hemoptizi gözlenmesi üzerine ikinci kez bronşiyal arter embolizasyon işlemi yapıldı. Takibinin 26. gününde epileptik atak



RESİM 3: Olgunun kontrol PA akciğer grafisi (8. ay).

gözlendi ve nöroloji konsültasyonu ile antiepileptik tedavi başlandı. Daha sonra genel durumun kötü olması nedeni ile mevcut tedavisine 40 mg/gün metilprednizolon eklendi. ARB kültür sonucunda *Mycobacterium tuberculosis* üredi ve ilaç duyarlılık testinde INH direnci rapor edildi. Yaklaşık 2,5 ay yatarak takip edilen olgu, idame tedavisi olarak INH, RIF ve EMB'den oluşan üçlü anti-tüberküloz tedavi ile taburcu edilerek takibe alındı. Steroid tedavisi yaklaşık 2 aylık sürede azaltılarak kesildi. Sekiz ay sonraki immünolojik kontrolde primer immün yetmezlik düşünülmüdü. Kontrol PA akciğer grafisi sağ üst zonda sekel değişiklikler dışında normal olarak değerlendirildi (Resim 3). Olgunun anti-tüberküloz tedavisi en az 12 ay devam edecek şekilde planlandı ve takibe alındı. Olgudan "bilgilendirilmiş olur formu" alınmıştır.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, miliyer tüberkülozlu bir olguda ortaya çıkan *R. radiobacter* bakteriyemisi sunulmuştur. *R. radiobacter*, 1967 yılında 10, 1977 yılında ise 37 klinik örnekten saptanmış olmasına rağmen önceleri insanlarda enfeksiyon etkeni olarak değil, laboratuvar kontaminantı veya kolonizanı olarak düşünülmüştür.^{4,5} İnsanlarda enfeksiyon etkeni olarak 1980 yılında protez kapak endokarditli bir olguda bildirilmiştir.⁶ Daha sonra sporadik vakalar bildirilmiş olup, bunların yarısından fazlasını özellikle malignitesi olan, bağışıklık sistemi baskılan-

mış hastalarda gelişmiş kateter ile ilişkili bakteriyemiler oluşturmaktadır.¹ Ayrıca, literatürde bilinen bir immünsüpresyonu olmayıp, hemodiyaliz ya da travma sonrası gelişen *R. radiobacter* enfeksiyonları da mevcuttur.^{7,8} Hastalar bakteriyemi, peritoneal diyaliz kaynaklı peritonit, üriner sistem enfeksiyonu ve nadir olarak da selülit, endoftalmit ya da pnömoni ile prezante olabilmektedir. Türkiye'de ise ilk vaka olan ve 2008 yılında Taşbakan ve ark. tarafından bildirilmiş, osteosarkom tanısı ile kemoterapi alan ve katetere bağlı *R. radiobacter* enfeksiyonu gelişen hasta da olgumuz gibi levofloksasin ile tedavi edilmiştir.⁹ 2012 yılında Gençalioğlu ve ark. maligniteli bir hastada perkütan biliyer drenaj kateterizasyon sonucu *R. radiobacter*'e bağlı gelişen bakteriyemi; Karadağ Öncel ve ark. akut lenfoblastik lösemi tanısı olan bir hastada damar içi port ile ilişkili bir olgu; 2014 yılında ise Yıldırım ve ark. *R. radiobacter*'e bağlı gelişen bir pnömoni olgusu bildirmişlerdir.¹⁰⁻¹² Bizim olgumuz, literatürde tüberkülozlu hastada bildirilmiş ilk *R. radiobacter* bakteriyemisidir. Gelişen bakteriyeminin sebebinin miliyer tüberkülozun immün sistem üzerindeki baskılayıcı etkisine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Miliyer ya da ağır tüberküloz hastalarında T-lenfositlerinin hastalık bölgesinde akümüle olmaları (kompartmantalizasyon), periferik kanda T-lenfositlerinin belirgin şekilde azalmasına yol açabilmekte ve dolayısıyla sekonder immün yetmezlik ortaya çıkabilmektedir.^{13,14}

Mastroianni ve ark. tarafından 1980-1996 yılları arasında yapılan ve 34 *Agrobacterium* enfeksiyonlu hastayı içeren bir taramada, büyük çoğunluğu immün yetmezlikli olan 34 hastadan üçünün direkt olarak intravasküler ya da intraperitoneal cihazla ilişkili olmadığı ifade edilmiştir.¹⁵ Bizim olgumuz da kateter uygulaması olmadan *R. radiobacter* bakteriyemisi gelişmesi nedeni ile bu üç hasta ile benzerlik göstermektedir. Olgumuz, bilinen ve saptanan immün yetmezliği olmadan ve kateter uygulaması gibi ek bir risk faktörü olmadan *R. radiobacter* bakteriyemisi görülebileceğini göstermesi açısından önem arz etmektedir. Tüberkülozun özellikle miliyer ve dissemine formlarının daha çok immün yetmezliği olan kişilerde gözleendiği bilinmektedir.¹⁶ Diğer yandan, *R. radiobacter*

bakteriyemisinin de genellikle immün yetmezlikli ve/veya kateter uygulaması gibi risk faktörlerinin varlığında gözlemlendiği kabul edilmektedir. Bu açıdan bakıldığında, olgumuzda da ortaya koyamadığımız bir immün yetmezliğin olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Olgumuz ayrıca, her ne kadar immün yetmezlik saptanmasa da, miliyer tüberkülozlu hastalarda da immün yetmezlikli hastalarda gözlenebilen *R.*

radiobacter gibi fırsatçı enfeksiyon etkenlerinin gözlenebileceğini düşündürmesi açısından da önemlidir.

Sonuç olarak, her ne kadar miliyer tüberküloz tedavisi sırasında hastalığın doğal seyrine uygun olarak yüksek ateş görülebilse de, özellikle tedaviye dirençli ateş durumunda, *R. radiobacter* bakteriyemisi de akılda bulundurulması gereken bir etken-dir.

KAYNAKLAR

- Steinberg JP, Burd EM. Other gram-negative and gram-variable bacilli. In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015. p.2667-83.
- Young JM, Kuykendall LD, Martínez-Romero E, Kerr A, Sawada H. A revision of *Rhizobium Frank 1889*, with an emended description of the genus, and the inclusion of all species of *Agrobacterium Conn 1942* and *Allorhizobium undicola de Lajudie et al. 1998* as new combinations: *Rhizobium radiobacter*, *R. rhizogenes*, *R. rubi*, *R. undicola* and *R. vitis*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2001;51(Pt 1):89-103.
- Lai CC, Teng LJ, Hsueh PR, Yuan A, Tsai KC, Tang JL, et al. Clinical and microbiological characteristics of *Rhizobium radiobacter* infections. *Clin Infect Dis* 2004;38(1):149-53.
- Riley PS, Weaver RE. Comparison of thirty-seven strains of Vd-3 bacteria with *Agrobacterium radiobacter*: morphological and physiological observations. *J Clin Microbiol* 1977;5(2):172-7.
- Paphitou NI, Rolston KV. Catheter-related bacteremia caused by *Agrobacterium radiobacter* in a cancer patient: case report and literature review. *Infection* 2003;31(6):421-4.
- Plotkin GR. *Agrobacterium radiobacter* prosthetic valve endocarditis. *Ann Intern Med* 1980;93(6):839-40.
- Hanada S, Iwamoto M, Kobayashi N, Ando R, Sasaki S. Catheter-related bacteremia caused by *Agrobacterium radiobacter* in a hemodialysis patient. *Intern Med* 2009;48(6):455-7.
- Ponnapula S, Swanson JM, Wood GC, Boucher BA, Wells DL, Croce MA, et al. Treatment of *Rhizobium radiobacter* bacteremia in a critically ill trauma patient. *Ann Pharmacother* 2013;47(11):1584-7.
- Işıkgöz Taşbakan M, Görümlü G, Pullukçu H, Şanlı UA, Sipahi OR, Karabulut B, et al. [Case report a rare cause of catheter-related bacteremia: *Rhizobium radiobacter*]. *Mikrobiyol Bül* 2008;42(2):349-52.
- Gençaloğlu AE, Erensoy Ş, Aksoy F, Yılmaz G, Köksal İ, Uzun Y, et al. [A case of *Rhizobium radiobacter (Agrobacterium tumefaciens)*-related bacteremia after percutaneous biliary drainage catheterization]. *Flora* 2012;17(2):82-6.
- Karadağ-Öncel E, Ozsürekci Y, Aytaç S, Kara A, Cengiz AB, Ceyhan M. Implantable vascular access port-associated bloodstream infection caused by *Rhizobium radiobacter*: a case report. *Turk J Pediatr* 2013;55(1):112-5.
- Yıldırım AA, Çetinkol Y, Yağan Ö, Taş N. *Rhizobium radiobacter*'e bağlı gelişen pnömoni olgusu. *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2014;3(1):13.
- Tsao TC, Chen CH, Hong JH, Hsieh MJ, Tsao KC, Lee CH. Shifts of T4/T8 T lymphocytes from BAL fluid and peripheral blood by clinical grade in patients with pulmonary tuberculosis. *Chest* 2002;122(4):1285-91.
- Aktas E, Ciftci F, Bilgic S, Sezer O, Bozkanat E, Deniz O, et al. Peripheral immune response in pulmonary tuberculosis. *Scand J Immunol* 2009;70(3):300-8.
- Mastroianni A, Coronado O, Nanetti A, Manfredi R, Chiodo F. *Agrobacterium radiobacter* pneumonia in a patient with HIV infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15(12):960-3.
- Kıyan E, Kilicaslan Z, Gurgan M, Tunaci A, Yıldız A. Clinical and radiographic features of pulmonary tuberculosis in non-AIDS immunocompromised patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(8):764-70.