



Bruselloz İlişkili Bir Hemofagositik Lenfohistiyositoz Olgusu: Epidemiyolojik Öykünün Önemi

A Case of Brucellosis Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: The Importance of Epidemiological History

Mehmet Cihat SİFİL¹, Sevgi YAŞAR DURMUŞ², Fatma Nur ÖZ², Gönül TANIR²

¹ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

² Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Sifil MC, Yaşar Durmuş S, Öz FN, Tanır G. Bruselloz ilişkili bir hemofagositik lenfohistiyositoz olgusu: epidemiyolojik öykünün önemi. FLORA 2019;24(2):148-51.

ÖZET

Bruselloz Türkiye’de önemli bir halk sağlığı problemi olan zoonotik bir hastalıktır. Çocuklarda sıklıkla osteoartiküler bulgulara yol açsa da, hastalık diğer tüm sistemleri etkileyebilir. Brusellozun en sık hematolojik bulguları ise anemi, trombositopeni ve lökopenidir. Hemofagositik lenfohistiyositoz brusellozun hayatı tehdit edici nadir bir komplikasyonudur. Burada hemofagositik lenfohistiyositoz tablosunda başvuran, Brucella’ya yönelik epidemiyolojik ipuçları olan, başlanılan ampirik antibruselloz tedaviye dramatik yanıt veren bir hastayı sunduk.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz; Çocuk; Hemofagositik lenfohistiyositoz

SUMMARY

A Case of Brucellosis Associated Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: The Importance of Epidemiological History

Mehmet Cihat SİFİL¹, Sevgi YAŞAR DURMUŞ², Fatma Nur ÖZ², Gönül TANIR²

¹ Clinic of Children’s Health and Diseases, Ankara Dr. Sami Ulus Maternity, Children’s Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Clinic of Children’s Infectious Diseases, Ankara Dr. Sami Ulus Maternity, Children’s Health and Diseases Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Brucellosis is a zoonotic disease, which is an important public health problem in Turkey. In children, it often causes osteoarticular symptoms, but the disease may effect other systems, as well. The most common hematological signs of brucellosis are anemia, thrombocytopenia and leukopenia. Hemophagocytic lymphohistiocytosis is a rare, life-threatening complication of brucellosis. The aim of this study was to report a case presented with hemophagocytic lymphohistiocytosis, who had epidemiological clues about brucellosis. The patient responded dramatically to empirical antibrucellosis therapy.

Key Words: Brucellosis; Child; Hemophagocytic lymphohistiocytosis

Geliş Tarihi/Received: 05/10/2018 - Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 05/03/2019

©Telif Haklı 2019 Flora. Makale metnine www.floradergisi.org web adresinden ulaşılabilir.

GİRİŞ

Bruselloz, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi, infekte hayvanlarla veya onların salgılarıyla temas ya da salgıların inhalasyonu yoluyla insanlara bulaşan zoonotik bir hastalıktır. İnsanları infekte eden brusella türleri *Brucella melitensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis* ve *Brucella canis*'tir. Ülkemizde hastalık yapan en sık tür *B. melitensis*'tir^[1]. Ülkemizin de içinde bulunduğu pek çok Akdeniz ülkesinde önemli bir halk sağlığı problemi olan bruselloz; Türkiye'de Doğu Anadolu, Güneydoğu Anadolu ve İç Anadolu bölgelerinde daha sık görülmektedir^[2]. Hücre içinde yaşama özelliğine sahip olan bakteri, vücuda alındıktan sonra hematogen yolla yayılarak sıklıkla retiküloendotelial sisteme yerleşir, ancak her doku ve organı infekte edebilir. Çocuklarda daha çok osteoartiküler bulgulara yol açmakla birlikte; santral sinir sistemi, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, genitouriner sistem ve hematopoietik sistem gibi tüm sistemler etkilenebilir. Brusellozun en sık hematolojik bulguları anemi, trombositopeni ve lökopenidir. Hayatı tehdit eden bir hematolojik tutulum olan sekonder hemofagositik lenfositosis (HLH) ise nadirdir^[3].

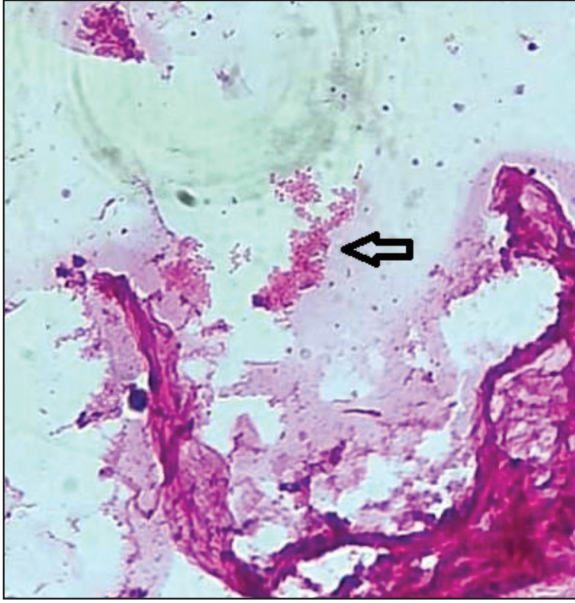
Burada, uzun süren bulgularına rağmen bruselloz tanısı gecikmiş ve HLH komplikasyonu gelişmiş, bruselloz yönünden epidemiyolojik öyküsü kuvvetli olan bir adolesan hasta, erken ampirik bruselloz tedavisinin önemini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On dört yaş 10 aylık kız hasta; halsizlik, ateş, kilo kaybı, yaygın eklem ağrısı yakınmalarıyla başvurdu. Öyküsünden, bir aydır ateş yakınmasının olduğu son 15 günde ateş sıklığının arttığı ve son bir ay içinde 7 kilo kaybettiği öğrenildi. İki yıl önce de benzer yakınmalarla başka bir hastanede postinfeksiyöz artrit ön tanısıyla yatırılarak tedavi almıştı. Hasta Güneydoğu Anadolu bölgesinde bir köyde yaşıyor, ailesi çiftçilik yapıyor ve hayvancılıkla geçimini sağlıyordu. Hayvanları düzenli aşılanıyordu ancak aşı durumu bilinmeyen yeni aldıkları büyükbaş hayvanlarında düşük öyküsü ve kene mevcuttu. Dağdan gelen kaynak suyunu tüketiyordu. Soy geçmişinde hastanın annesinin 45 gün önce bruselloz tanısı aldığı ve halen tedavi-

sinin devam ettiği öğrenildi. Fizik incelemesinde vücut sıcaklığı 38.6°C, nabız 106/dakika, solunum sayısı 32/dakika, tansiyon arteriyel 100/60 mmHg idi. Genel durumu kötü, letarjik, kaşektik görünümde idi. Batın muayenesinde derin palpasyonla yaygın hassasiyet mevcuttu. Diğer sistem incelemeleri doğaldı. Laboratuvar incelemelerinde; total beyaz küre sayısı $1.8 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin 9.5 g/dL, trombosit sayısı $62 \times 10^3/\mu\text{L}$, C-reaktif protein 11.7 mg/L (0-4 mg/L), sedimentasyon hızı 30 mm/saat (0-10 mm/saat), sodyum 131 mEq/L (135-143 mEq/L), potasyum 3.3 mEq/L (3.1-5.5 mEq/L), aspartat aminotransferaz 46 U/L (0-29 U/L), alanin aminotransferaz 21 U/L (0-27 U/L), laktat dehidrogenaz 877 mg/dL (122-243 mg/dL), protrombin zamanı 14.6 sn (10-14.7 sn), aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) 27.1 sn (22-34 sn), INR 1.25 (0.8-1.2), fibrinojen 203 mg/dL (180-330 mg/dL), D-Dimer 9110 ng/mL (0-550 ng/mL), trigliserid 291 mg/dL (37-131 mg/dL), ferritin 5487.3 ng/mL (6-40 ng/mL) idi. Akciğer grafisi normal olan hastanın abdominal ultrasonografisinde hepatosplenomegali saptandı. Yaklaşık bir aydır ateş, kilo kaybı ve pansitopeni varlığı nedeniyle kemik iliği aspirasyonu yapıldı. Kemik iliği aspiratının yaymasının incelenmesinde miyelositer seride hafif granülasyon artışı ve bir adet trombosit fagosite etmiş histiyosit saptandı. Kan ve kemik iliği kültürleri alındı. Hastaya HLH ve epidemiyolojik öykü nedeniyle HLH'yi tetikleyen brusella infeksiyonu ön tanıları konuldu. Ayırıcı tanıya yönelik brusella serolojisi, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), endemik bölgeden geliyor olması nedeniyle Kırım-Kongo kanamalı ateşi (KKKA) polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve romatolojik hastalıklar açısından C3, C4, anti-çift zincirli DNA (anti-dsDNA), anti-nükleer antikorlar (ANA) istendi.

Hastaya sepsis şüphesiyle başlanan seftriaksona ek olarak, bruselloza sekonder HLH ön tanısıyla ampirik doksisisiklin (5 mg/kg/gün) peroral, rifampisin (20 mg/kg/gün) peroral, gentamisin (5 mg/kg/gün) intravenöz tedavileri başlandı. Yatışının ikinci gününde ateşi devam eden ve aralıklı hipotermisi (34°C) olan hastada hipotansiyon (80/60 mmHg) gelişti. Uygun sıvı tedavisine rağmen hipotansiyonu dirençli seyreden hasta çocuk



Resim 1. Hastanın kan kültüründen yapılan Gram boyamada gram-negatif kokobasiller görülmektedir.

yoğun bakım ünitesine (ÇYBÜ) devredilerek inotrop desteği verildi. Hastaneye yatışının 72. saatinde hastanın kan kültüründe gram-negatif kokobasil üremesi olduğu öğrenildi (Resim 1). Hastanın ÇYBÜ'ye yatışının üçüncü gününde hipotermisi düzeldi. İnotrop destek tedavisi ihtiyacı altı gün devam eden hasta yedinci gün çocuk infeksiyon servisine devir alındı. Hastanın CMV IgM, EBV IgM, KKA PCR, anti-dsDNA, ANA'sı negatif, C3, C4 normal olarak sonuçlandı. *Brucella* IgM ve IgG pozitif, Coombs'lu brusella aglütinasyonu 1/640 pozitif olarak bulundu. Kan ve kemik iliği kültürlerinde *B. melitensis* üredi. Seftriakson tedavisi 10. gününde kesildi. Kontrol kan kültürlerinde üremesi olmadı. Genel durumu iyi, vital bulguları normal olan hastanın hastaneye yatışının 14. gününde gentamisin tedavisi kesildi. Oral doksisisiklin ve rifampisin tedavisi ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

Hemofagositik lenfositosis, fazla miktarda uyarılmış ancak etkisiz, multisistemik inflamatuvar bir yanıt olarak tanımlanabilir. Bu kontrolsüz immün yanıtın aşırı uyarılan CD8+ T-lenfosit ve makrofajların çeşitli organları tutması ve artmış sitokin salınımına bağlı olduğu düşünülmektedir. Artmış proinflamatuvar sitokin salınımı ateş, hiperferritinemi, koagülopatiyeye ve sitokin ilişkili kemik

iliği süpresyonu da hemofagositoz ve sitopenilere yol açarak hastalığın klinik bulgularını oluşturur. Hastalığın tanısında, ateş, splenomegali, en az iki hücre serisinde olan sitopeni, hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi, hiperferritinemi, NK hücre aktivitesinin azalması ya da hiç olmaması, çözünebilir interlökin-2-reseptörü düzeyinde artış ve hemofagositozu içeren HLH 2004 tanı kriterleri kullanılmaktadır ve tanı için bu sekiz kriterden en az beşi bulunmalıdır^[4]. Hemofagositik lenfositosis genetik ve immünyetmezlikle ilişkili primer HLH ve infeksiyon hastalıkları, maligniteler, metabolik hastalıklar, romatolojik hastalıklar ve ilaçlarla ilişkili sekonder HLH olmak üzere ikiye ayrılır^[5]. İnfeksiyon ilişkili ilk HLH olguları erişkinlerde organ nakli sonrası viral etkenlere bağlı olarak bildirilmiştir. Virüsler dışında bakteri, parazit ve mantar infeksiyonlarına bağlı sekonder HLH olguları da bildirilmiştir^[4]. Ateş, pansitopeni, hiperferritinemi, hipertrigliseridemi ve hepatosplenomegalisi mevcut olan olgumuz HLH tanısı için gerekli sekiz kriterin beşini karşılamaktaydı. Bruselloz serolojisi pozitif olan ve kan kültüründe *B. melitensis* üremesi olan olgumuza bruselloza sekonder HLH tanısı konuldu.

Akut brusellozda en sık karşılaşılan hematolojik bulgular anemi ve lökopenidir. Trombositopeni ve pansitopeni daha nadirdir. Brusellozda pansitopeninin nedenleri hemofagositoz, hipersplenizm, kemik iliği hipoplazisi ve kemik iliği granülomları olabilir^[6]. Ülkemizden yapılan ve pansitopenisi olan brusellozlu 30 hastanın geriye dönük değerlendirildiği bir çalışmada pansitopeninin en sık nedeninin %50 olguda hemofagositoz olduğu gösterilmiştir^[6]. 2004-2009 yılları arasında bruselloz tanılı 146 çocuk hastanın hematolojik bulgularının geriye dönük olarak değerlendirildiği bir çalışmada dokuz hastada pansitopeni, beş hastada brusellozun tetiklediği immün trombositopeni saptanmış ve dört hastada ciddi hemofagositoz olduğu gösterilmiştir^[7]. İtalya'da, 2012 yılında HLH'ye yol açan zoonotik hastalıkların değerlendirildiği bir derlemede, en sık iki bakteriyel etkenin riketsiyalar ve *Brucella* spp. olduğu gösterilmiştir. Bu derlemede incelenen 15 bruselloz ilişkili HLH çalışmasının altısı Türkiye'dendir^[8].

Sekonder HLH tedavisinde hiperinflamatuvar durumun baskılanması ve eğer varsa tetikleyen

etkenin ortadan kaldırılması hedeflenmelidir. Yapılan araştırmalardan elde edilen verilere göre infeksiyon ilişkili HLH'de destek tedavisi ve neden olan infeksiyonun tedavisinin %60-70 iyileşme ile sonuçlandığı gösterilmiştir^[9,10]. İntravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisinin bazı erişkin ve immünyetmezlikli çocuklarda klinik yararı gösterilmiş olmasına rağmen, infeksiyon ilişkili HLH'de yeri tartışmalıdır^[9-11]. Viral infeksiyon ilişkili HLH gelişen çocuk olguların değerlendirildiği bir çalışmada dokuz hastanın sadece ikisinde iyileşme sağladığı görülmüştür^[9]. Septik sok tablosunda başvuran olgumuzun da kuvvetli epidemiyolojik öyküsü ve klinik durumu göz önünde bulundurularak, sepsis etkenlerini ve bruselloz ön tanısını kapsayacak şekilde ampirik tedavisi, brusella serolojisi sonuçları beklenmeden yatışının ilk saatlerinde başlanmıştır. Sonuç olarak; yoğun bakım tedavisinin yanında, epidemiyolojik ipuçlarına dayanarak erken dönemde başlanan antibruselloz tedavi ile hastamızın, bruselloza sekonder HLH tablosunun İVİG verilmeden düzelmesi, ülkemizde endemik olarak görülen brusellozun nadir prezentasyonlarının ve komplikasyonlarının ayırıcı tanıda akılda bulundurulmasının erken tanı ve tedavisi için önemli olduğunu düşündürmüştür.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: MCS, FNÖ

Analiz/Yorum: FNÖ, GT

Veri Sağlama: MCS, SYD

Yazım: MCS, SYD

Gözden Geçirme ve Düzeltme: SYD, GT

Onaylama: FNÖ, GT

KAYNAKLAR

1. Young EJ. *Brucella species (Brucellosis)*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Pennsylvania: Churchill Livingstone, 2012;4:876-80.
2. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, Baran AI, Karsen H, Evirgen O, et al. *Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: A retrospective evaluation and review of the literature*. *Int J Infect Dis* 2010;14:469-78.

3. Karaman K, Akbayram S, Bayhan GI, Dogan M, Parlak M, Akbayram HT, et al. *Hematologic findings in children with brucellosis: Experiences of 622 patients in eastern Turkey*. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016;38:463-6.
4. Gupta S, Weitzman S. *Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features, pathogenesis and therapy*. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:137-54.
5. George MR. *Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management*. *J Blood Med* 2014;5:69-86.
6. Sari I, Altuntas F, Hacıoglu S, Kocycigit I, Sevinc A, Sacar S, et al. *A multicenter retrospective study defining the clinical and hematological manifestations of brucellosis and pancytopenia in a large series: hematological malignancies, the unusual cause of pancytopenia in patients with brucellosis*. *Am J Hematol* 2008;83:334-9.
7. Citak EC, Citak FE, Tanyeri B, Arman D. *Hematologic manifestations of brucellosis in children: 5 years experience of an anatolian center*. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:137-40.
8. Cascio A, Pernice LM, Barberi G, Delfino D, Biondo C, Beninati C, et al. *Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1324-37.
9. Fisman DN. *Hemophagocytic syndromes and infection*. *Emerg Infect Dis* 2000;6:601-8.
10. Janka G, Imashuku S, Elinder G, Schneider M, Henter JL. *Infection- and malignancy-associated hemophagocytic syndromes. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis*. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:435-44.
11. Rajajee S, Ashok I, Manwani N, Rajkumar J, Gowrishankar K, Subbiah E. *Profile of hemophagocytic lymphohistiocytosis; efficacy of intravenous immunoglobulin therapy*. *Indian J Pediatr* 2014;81:1337-41.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Sevgi YAŞAR DURMUŞ

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Ankara-Türkiye

E-posta: drsvgyrs@gmail.com