

Derin Hemolitik Anemi ile Seyreden Bir Bruselloz Olgusu

Mesut Başak¹, Sebahattin Gül¹, Muammer Gözaydın¹, Nafiz Koçak², M.Fevzi Özsoy², Zeki Çankır¹, O.Şadi Yenen², Mehmet Danacı¹

Özet: 21 yaşında, erkek, çiftçilikle uğraşan hastanın, bir ay önce yüksek ateş (39-40°C), karın ağrısı, koyu renkli idrar çıkarma ve halsizlik yakınmalarının başladığı ve 10 gün süreyle geniş spektrumlu antibiyotik uygulandığı öğrenildi. Bir aylık dönemde 8 kilogram zayıflamıştı. Fizik muayenesinde, ciltte solukluk, ikter, dehidratasyon, ateş yüksekliği, hipotansiyon, takikardi, splenomegali saptandı. Laboratuvar tetkiklerinde, lökositöz, hemolitik anemi, eritrosit sedimantasyon hızında artış, AST, ALT, bilirübin, CPK ve LDH değerlerinde artış tespit edildi. *Brucella* standard tiip aglütinasyon testi negatifti. Hemokültürde *Brucella abortus* izole edildi. Hastalığın klinik seyri sırasında myokardit de gelişti. Karın bilgisayarlı tomografisinde dalakta görülen infarktların septik emboliye bağlı olabileceği düşünüldü. Tetrasiklin+streptomisin tedavisinin 11'inci gününden itibaren klinik ve laboratuvar düzelme gözlemlendi. Sonuç olarak olgumuz *Brucella abortus* infeksiyonuna bağlı gelişen sepsis ve hemolitik anemi olarak kabul edildi.

Anahtar Sözcükler: Bruselloz, hemolitik anemi.

Summary: A case of brucellosis with severe hemolytic anemia. A 21-year-old male farmer presented with high fever (39-40°C) beginning a month ago, 8 kg of weight loss, fatigue and dark urine. Before his admittance to the hospital, broad spectrum antibiotics were given for 10 days. Physical examination revealed pallor, icterus, dehydration, high fever, hypotension, tachycardia and splenomegaly. Laboratory analysis showed leukocytosis, hemolytic anemia, elevated ESR, high levels of AST, ALT, CPK, LDH and hyperbilirubinemia. *Brucella agglutination test* was negative. *Brucella abortus* was isolated by hemoculture. During the clinical course of the disease, myocarditis was observed. The infarcts in the spleen observed in the abdominal CT were accepted to be caused by multiple septic emboli. The patient was given tetracycline+streptomycin, and clinical and laboratory improvement were observed on the 11th day of therapy. As a result he was accepted as a case of sepsis and hemolytic anemia caused by *Brucella abortus* infection.

Key Words: Brucellosis, hemolytic anemia.

Giriş

Bruselloz, *Brucella* cinsinden bakterilerin neden olduğu, direkt olarak hayvanlardan veya kontamine olmuş et ve süt ürünlerinden insanlara geçebilen, ateş, halsizlik, gece terlemesi, artıralji ve myalji gibi sistemik belirtilerle seyreden zoonotik bir infeksiyondur. Bruselloz etkeni, küçük boyutlarda, aerop, hareket-siz, sporsuz, kokobasil yapısında Gram-negatif bir bakteridir. *B. abortus*'un en önemli rezervuarı sığırlardır. Hastalık subklinik, akut, subakut veya kronik bruselloz şeklinde görülebilir. İnkübasyon periyodu 1-3 hafta arasındadır. Tanı etken mikroorganizmanın izolasyonu (kan, kemik iliği veya diğer dokulardan) veya spesifik antikor titrasyonundaki artışın serolojik olarak gösterilmesi ile konulur (1-3). Standard tıp aglütinasyon testi (STA), en yaygın tanı metodlarından biri olup 1:160 üzerindeki değerler anlamlı olarak kabul edilmektedir (4). % 15-20 vakada hemokültürde üreme olmaktadır (3,4). Hematolojik olarak anemi, trombositopeni, lökopeni veya lökositöz olabilmektedir (4). Brusellozda hemolitik anemi çok nadir görülen bir bulgudur (5,6). Myokardit de nadir görülmektedir (7,8). Bu yazıda kliniğimizde takip ettiğimiz, derin hemolitik anemi ile seyreden *Brucella abortus* infeksiyonuna bağlı sepsis gelişen bir olgumuzu bildirerek, benzer tablo ile gelen hastalarda brusellozun da düşünülmesi gerektiğini vurgulamayı amaçladık.

Olgu

21 yaşında, çiftçilik yapan erkek hasta, bir ay kadar önce

- (1) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İç Hastalıkları Servisi, Haydarpaşa-İstanbul
- (2) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul

başlayan 39-40°C'ye varan devamlı vasıfta yüksek ateş, yemeklerle ilişkili olmayan ve epigastriyumda lokalize olan karın ağrısı, koyu renkli idrar yapma, zayıflama (son bir ay içinde 8 kilogram) ve halsizlik yakınmalarıyla başvurdu. Kendisine daha önce 10 gün süreyle antibiyoterapi uygulandığı (ilk beş gün spiramisin 2x1gr PO ve son beş gün sulbaktam+ampisilin 2x1 gr İM) ve bu tedaviden yararlanmadığı öğrenildi.

Fizik muayenesinde, ateş 40.5°C, TA 80/30 mm Hg, nabız 120/dakika ve ritmik; ciltte solukluk ve ikter vardı; deri turgoru ve kas tonusunda azalma tespit edildi. Skleralar ikterik ve dil kuru idi. Kalp dinlemekle takikardik, ek ses ve üfürüm yoktu. Solunum sistemi muayenesi normaldi. Karın serbest, dalak midklaviküler hatta kosta yayını 3 cm geçiyordu; Traube alanı kapalıydı; karaciğer palpe edilemiyordu. Diğer sistem bulguları ve rektal tuşe normaldi.

Laboratuvar tetkiklerinde lökosit sayısı (BK) 17 800/mm³, eritrosit sayısı (ERT) 1 380 000/mm³, hemoglobin (Hb) 4.6 gr/dl, hematokrit (Htc) % 14.4, MCV 104 fl, trombosit (PLT) 182 000/mm³, eritrosit sedimantasyon hızı (ESH) 60 mm/saat idi. Periferik kan yaymasında eritrositlerin % 10-15'i sferosit, şistosit, ekinosit, yer yer hedef hücreleri biçimindeydi; lökosit formülünde % 2 normoblast, % 39 lenfosit, % 58 nötrofil vardı. C reaktif protein (CRP) 24 mg/l idi. İdrarda kan (4+) pozitif, ürobilinojen (2+) pozitif, bilirübin (-) negatif, protein 1 gr/l idi; mikroskopisinde bol eritrosit vardı. Aspartat aminotransferaz (AST) 530 U/l, alanin aminotransferaz (ALT) 194 U/l, alkalen fosfataz (ALP) 126 U/l, gama glutamiltansferaz (GGT) 31 U/l, direkt bilirübin 1.4 mg/dl, indirekt bilirübin 1.8 mg/dl, kreatinin fosfokinaz (CPK) 1049 U/l, LDH 6760 U/l, üre 48 mg/dl, kreatinin 1.3 mg/dl, protrombin zamanı (PTZ) 12 saniye

(INR 1.0) bulundu; elektrolitler ve diğer parametreler normaldi.

ANA, AMA, anti-*Toxoplasma* IgM, viral hepatit göstergeleri (anti-EBV IgM, anti-CMV IgM, HBsAg, anti-HBc IgM, anti-HAV IgM ve anti-HCV), üç ayrı tarihte yapılan Gruber-Widal, Wright ve rose-Bengal testleri negatif bulundu.

Haptogloblin düzeyi (0.06 gr/l) düşük, serbest hemoglobin düzeyi (65.2 mg/dl) ve retikülosit sayısı (% 8) yüksekti. Direkt ve indirekt Coombs testleri negatifti. Ozmotik frajilite testi, G6PD enzim testi ve hemoglobin elektroforezi normaldi. Oraklaşma testi negatif bulundu. Kemik iliğinde hafif eritroid hiperplazi gözlemlendi.

Teleröntgenografide kalp global olarak büyümüşü; her iki akciğer alanında parakardiyak ve parahiler peribronşiyal kabalaşma, minimal plevral sıvısı dikkati çekiyordu. Ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 35; sol ventrikül iç çapı, diastolik (LVIDD) 59.4 mm; sol ventrikül iç çapı, sistolik (LVIDS) 49.8 mm; diastolik sonu hacmi (EDV) 75.9 ml; sistolik sonu hacmi (ESV) 117.1 ml; atım hacmi (SV) 58.8 ml bulundu. Sol ventrikül etrafında mitral anterior yaprakçık hizasında alınan parasternal uzun eksen ölçümünde ekojenitesi olmayan (perikardiyal epanşman) 8 mm'lik perikardiyal bir alan vardı. Sol ventrikülden global, interventriküler septumda ileri derecedeki hipokinezi myokardile uyumlu olarak değerlendirildi. Karın ultrasonografisinde (US), dalak 152x69 mm büyüklüğünde, inferior bölümünde 31 mm çaplı hipoekoik (heterojen) alan vardı. Karaciğer boyutları normal ve ekojenitesi artmıştı. Bilgisayarlı tomografide dalak parenkimi içerisinde kontrast boyanma göstermeyen hipodens lezyon vardı. Bu lezyon septik emboliye bağlı infarkt olarak değerlendirildi.

Yatışının ilk dört günü içerisinde toplam yedi ünite tam kan transfüzyonu uygulandı. Bu arada hemokültürde *B. abortus* üretti. Altı hafta süreyle tetrasiklin 4x500 mg PO ve iki hafta streptomisin 1 gr/gün İM verildi. Tedavinin 11. gününde hastanın ateşi 36.7°C'ye geriledi, iştahı açıldı ve kilo almaya başladı. Splenomegali dışındaki fizik muayene bulguları geriledi.

Bu tarihte yapılan laboratuvar incelemelerinde BK 6 300/mm³, ERT 3 490 000/mm³, Hb 10.8 gr/dl, Htc % 33.0, MCV 94.4 fl, PLT 180 000/mm³, ESH 30 mm/saat, AST 48 U/lit, ALT 31 U/lit, ALP 118 U/lit, GGT 34 U/lit, direkt bilirubin 0.4 mg/dl, indirekt bilirubin 0.1 mg/dl, CPK 25 U/lit, LDH 485 U/L, üre 17 mg/dl, kreatinin 0.5 mg/dl, PTZ 12 saniye (INR 1.0) bulundu; elektrolitler ve diğer parametreler normaldi. İdrar incelemesinde kan (-) negatif, bilirubin (-) negatif, ürobilinojen normal, protein (-) negatifti; mikroskopisi de normaldi. Tedavinin sonunda ise BK 10 300/mm³, ERT 3 590 000/mm³, Hb 12.3 gr/dl, Htc % 39.5, MCV 95.1 fl, PLT 280 000/mm³, ESH 12 mm/saat, AST 41 U/lit, ALT 28 U/lit, ALP 115 U/lit, GGT 35 U/lit, direkt bilirubin 0.4 mg/dl, indirekt bilirubin 0.1 mg/dl, CPK 31 U/lit, LDH 409 U/lit, üre 16 mg/dl, kreatinin 0.6 mg/dl idi. Teleröntgenografi normal, ekokardiyografide EF % 50'ye yükselmişti. US'de dalaktaki hipodens alan yine görüldü ve dalak 134x56 mm büyüklüğünde idi. Hasta kontrollere gelmek üzere taburcu edildi.

İrdeleme

Bruselloz yurdumuzda yaygın olarak görülen bir hastalıktır. Değişik klinik formlarda karşımıza çıkabilmektedir. *Brucella* infeksiyonlarında 10-20 günlük inkübasyon periyodunu takiben klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Ateş % 90-100 vakada olmakta ve 39.4 °C'nin üstünde seyretmektedir. Genellikle ondülan veya intermitan özelliktedir (1,2). Bizim vakamızda ateş devamlı vasıfta idi. Bu hemolizin etkisine bağlanmıştı.

Brusellozlu olgularda halsizlik % 90, anoreksi % 70, atralji ve myalji % 25-85, terleme % 90, kilo kaybı % 45, karın ağrısı

% 25, fizik muayene bulgusu olarak hepatomegali % 30, splenomegali % 55, lenfadenomegali % 20 oranında görülmektedir (1,2,9,10). Bizim olgumuzda da karın ağrısı, terleme, halsizlik, kilo kaybı ile birlikte splenomegali mevcuttu. Hastalarda normokrom normositer anemi % 64, trombositopeni % 30, lökopeni veya lökositoz % 40 ve ESH'de yükselme % 81 oranında olabilmektedir (2,3,9). Anemi ve diğer hematolojik değişiklikler hipersplenizme bağlı olarak gelişmektedir. Jande ve Aster (11), hipersplenizme bağlı pansitopeninin nedeninin büyümüş olan dalaktan salgılanan bazı hümmoral faktörlerin kemik iliğini inhibe etmesine bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir. Ancak bizim olgumuzda kırmızı seride hiperplazi mevcuttu. Bizim olgumuzun diğer brusellozlu olgulardan farklı derin hemolitik aneminin varlığıdır. Hemolitik anemi, brusellozda çok nadir görülen bir durumdur (5,6). Mario ve arkadaşları (5), 1995 yılında ciddi hemolitik anemi ve trombositopeni ile giden bir olgu bildirmişlerdir. Bu olguda ciddi kanamalar olmuş ve kemik iliğinde de infeksiyona gösterilmiştir. Antibiyoterapiden sonra tüm hematolojik değerler normal olarak bulunmuş ve olgu mikroanjyopatik hemolitik anemi olarak kabul edilmiştir. Bizim olgumuzda hemolitik aneminin etyolojisini açıklayacak klinik ve laboratuvar verilerin bulunmaması, yine bruselloza yönelik yapılan tedavi sonucunda da hemolitik aneminin tamamen düzelmesi, bunun *B.abortus* infeksiyonuna bağlı olduğunu göstermektedir.

Olgumuza farklı bir özellik veren myokardit, morbiditeyi etkileyen önemli bulgulardan biridir ve nadir görülen bir durumdur. 183 olguluk retrospektif bir çalışmada olguların hiçbirinde myokardit bildirilmemiştir (10). Jubber ve arkadaşları (7), 1990 yılında, Villaverde ve arkadaşları (8), 1995 yılında myokardit gelişen birer olgu bildirmişlerdir. 65 endokarditli hasta üzerinde yapılan etken taramasında da olguların % 16.9'unda *Brucella* izole edilmiştir (12).

STA brusellozda en önemli tanı metodlarından biri olup 1:160 üzerindeki değerler anlamlı olarak kabul edilmektedir (1-3). Ancak STA'da yalnızca pozitiflik olabilmektedir (14,15). Olgumuzda STA, üç ayrı tarihte yapılmasına rağmen negatif olarak bulundu. Blok antikorlara bağlı olarak tüp aglutinasyon testinin negatif olabileceği düşünülerek test, Coombs serumu (insan globulini antiserumu) eklenerek tekrarlandı. Fakat sonuç yine negatifti. Rose-Bengal testi de negatif olarak bulundu.

Brusellozda % 15-20 olguda hemokültürde üreme olmaktadır (1-3). Aygen ve arkadaşları (10)'nın yaptığı çalışmada pozitif hemokültür oranı % 45.9 olarak bulunmuştur. Olgumuzda da tanı hemokültür ile konulmuştur.

Sonuç olarak *Brucella* infeksiyonlarında hemolitik anemi nadir görülen bir bulgudur. Nedeni ortaya konulamamış derin hemolitik anemi ile seyreden ateşli olgularda sağemloji negatif olsa bile yine de brusellozun göz önünde bulundurulması ve uygun örneklerden (kan, idrar, kemik iliği vb.) kültür alınması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Robert AS. Brucellosis. In: Wyngaarden JB, Smith LH Jr, Bennett JE, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 19th ed. Philadelphia: Saunders, 1992: 1727-9
2. Young EJ. *Brucella* Species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:2053-60
3. Donald K. Brucellosis. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf, RG, Martin JB, Fauci AS, Root RK, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 1991: 625-6
4. Ravel R. *Clinical Laboratory Medicine. Clinical Application of Laboratory Data*. Sixth ed. St. Louis: Mosby, 1995:195-6

5. Mario A, Sica S, Zini G, Salutati P, Leone G. Microangiopathic anemia and severe thrombocytopenia in Brucella infection. *Ann Hematol* 1995;70:59-60
6. Crosby E, Liosa L, Miro QM, Carrillo C, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984;150:419-24
7. Jubber AS, Gunawardana DR, Lulu AR. Acute pulmonary edema in Brucella myocarditis and interstitial pneumonitis. *Chest* 1990;97:1008-9
8. Villaverde M, Guruni L, Gonzalez A, Cohen R. Febrile syndrome: myocarditis and brucellosis. *Medicina (Buenos Aires)* 1995;55:145-6
9. Benjamin B, Annobil SH. Childhood brucellosis in southwestern Saudi Arabia: a 5-year experience. *J Trop Pediatr* 1992; 38: 167-72
10. Aygen B, Sümerkan B, Kardaş Y, Doğanay M, İnan M. Bruselloz: 183 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg* 1995; 8:13-6
11. Jande JH, Aster RH. Increased splenic pooling and pathogenesis of hypersplenism. *Am J Med Sci* 1967;253:383
12. Al-Jubair K, Al-Fagih MR, Ashmeg A, et al. Cardiac operations during active endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:487-90
13. Lubani M, Shardo D, Helin I. Cardiac manifestations in brucellosis. *Arch Dis Child* 1986; 61:569
14. Young EI. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination test and review of literature. *Rev Infect Dis* 1991; 13:359-72
15. Chiristic AB. *Infectious Diseases. Epidemiology and Clinical Practice*. 4th ed. Vol 2. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1987:1130-58