

# Pansitopeni Etiyolojisinde Brusellozis Belirlediğimiz İki Vakanın Takdimi

## TWO CASES OF BRUCELLOSIS IN THE ETIOLOGY OF PANCYTOPENIA

Şâmil ECİRLİ\*, Ali BORAZAN\*\*, Başak KOÇAK\*\*\*

\* Prof.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD, Öğr.Üy.,

\*\* Uz.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları AD,

\*\*\* Arş.Gör.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD, KONYA

### Özet

Brusellozis, Dünya’da geniş yayılım gösteren klasik zoonotik hastalıklardan biridir. Lökonötropeni akut brusellozis’in genel bir özelliği olmasına rağmen, pansitopeni ve diğer hematolojik anormallikler genellikle görülmez. Biz burada, pansitopeni etiolojisinde akut brusellozis belirlediğimiz iki vakayı sunmayı ve literatürü gözden geçirmeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Brusellozis, Pansitopeni, Vaka, Literatür

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:190-192

### Summary

Brucellosis is a classical common zoonotic disease of worldwide distribution. Leuconeutropenia is a common manifestation of acute brucellosis, whereas other hematological abnormalities and pancytopenia are uncommon. In this study, we report two patients presenting with acute brucellosis in the etiology of pancytopenia and review of the literature.

**Key Words:** Brucellosis, Pancytopenia, Case, Literature

T Klin J Med Sci 2002, 22:190-192

Brusellozis enfekte hayvanlardan insanlara bulaşan zoonotik bir hastalıktır. İlk kez 1859 yılında Marston tarafından Malta’da hastalığın klinik bulguları ve seyri tarif edilmiş olup 1887’de David Bruce tarafından ölen bir hastanın dalağında izole edilmiş ve *Micrococcus melitensis* olarak adlandırılmıştır. Daha sonra 1918 yılında “*Brucella melitensis*” olarak adlandırılmasına karar verilmiştir. *B. mellitensis*’in tarif edilmesinden sonra 5 değişik tip daha tarif edilmiştir. *B. abortus*, *B. suis*, *B. neotomae*, *B. ovis* ve *B. canis*. İnsanlarda patojen tip olarak bunlardan başka 1994 yılında *B. maris* tarif edilmiştir (1,2). Brusellozis’de lökositoz genellikle görülmez. Hastaların yaklaşık %30’unda lökopeni saptanır. Anemi ve trombositopeni de saptanabilecek hematolojik bulgulardır. Pansitopeni görülmesi oldukça nadirdir. Sedimantasyon yüksekliği hastaların yaklaşık %25’inden daha azında, splenomegali hastaların %10-20’sinde, hepatomegali ise daha az oranda bulunabilmektedir (3-5).

Biz; pansitopeni ve febril nötropeni nedeniyle yatırılarak tetkik edilen brusella coombs testi pozitif 2 vakayı takdim etmeyi ve literatürü gözden geçirmeyi uygun gördük.

### Vaka Sunumu

#### Vaka-1

A.D. 46 yaşında erkek hasta. Ocak 2000 tarihinde kliniğimize 1.5 ay önce başlayan halsizlik, iştahsızlık, bulantı, 8-9 kg kilo kaybı şikayetleri üzerine gittiği doktor

tarafından yapılan tetkikler sonucu pansitopeni tespit edilmesi üzerine fakültemize sevk edilen hasta İç Hastalıkları servisine yatırıldı. Öz geçmişi: 9 yaşında tonsillektomi operasyonu geçirmiş. Fizik muayene: Genel durum orta, depresif görünümde, şuur açık, cilt kuru ve sıcak idi. TA:105/55mmHg, Nb: 78/dakika, Ateş 38.0°C, solunum 18/dakika idi. Baş-boyun: Konjonktivalar soluk, dil papillaları silik, lenfadenopati yoktu. Solunum sistemi, KVS, üro-genital sistem, sinir sistemi ve ekstremite muayenesi normal olarak değerlendirildi. Batın: Karaciğer midklavikular hat üzerinde 3-4 cm ağrısız düzgün kenarlı palpe ediliyordu. Dalak kot kavsinde palpe edildi.

Laboratuvar: Tam idrar tetkiki normal, Hb: 7.9-10.4 g/dl, hematokrit %21.5 eritrosit 3.020.000/mm<sup>3</sup>, lökosit: 1.120-1.7300/mm<sup>3</sup>, trombosit: 98.000-116.000/mm<sup>3</sup>, sedimantasyon: 65 mm/saat, periferik yayma; %24 parçalı, %3 eozinofil, %13 monosit, %60 lenfosit, eritrositler hafif hipokrom, mikrositer idi. Kemik iliği (Kİ) normosellüler idi. Atipik hücre yoktu. AST:30 U/L, ALT: 44 U/L, protein: 7.0 g/dl, albümin: 4.0 g/dl, globülin: 3.0 g/dl, alkalin fosfat (ALP): 380 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH): 266 U/L, ürik asit: 2.3 mg/dl idi. EKG: Normal. Telekardiografi: Akciğerlerde havalanma artışı, interkostal aralıklar geniş ve damla kalp görünümü mevcuttu. Batın ultrasonografisi: Karaciğer midklaviküler hattı 3 cm diffüz, homojen olarak geçmekte, dalak 136mm ölçüldü. Serum demiri 29 mcg/dl, demir bağlama

kapasitesi 403 mcg/dl, B12, folat düzeyleri normal, ferritin: 17 ng/ml (20-291) idi. Direkt Coombs testi (-). Hepatit marker'ları (-), Brucella (Wright) tüp agglütinasyonu (-), ASO ve CRP normal sınırlar içerisinde idi. Kan, idrar, boğaz ve Kİ kültüründe 3 kez üreme olmadı. Kİ immünofenotiplendirme (-) idi. KLİNİK SEYİR: Hasta febril nötropeni ve pansitopeni etiyolojisi araştırılmak üzere yatırıldıktan sonra hastaya seftazidim 1 g 3x1+ amikasin 0.5 g 2x1 başlandı. Ancak lökosit sayısının düşük olması ve pansitopeninin devam etmesi üzerine akut lökoz ekarte edildikten sonra hastaya GM-CSF başlandı. Bu tedaviye rağmen hastanın ateşi düşmedi. Bunun üzerine hastada brucella coombs testi çalışıldı. 2 kez 1/160 ve 1/320 (+) çıkması üzerine hasta enfeksiyon hastalıkları servisine nakledildi. Brusella tedavisi başlanan hasta tedavinin 2. günü kendi isteği ile imzası alınarak taburcu edildi. Daha sonra hastanın verdiği adreste kendisine ulaşamadı.

### Vaka-2

R.Ş. 62 yaşında bayan hasta. Ocak 2001 tarihinde 20 gün önce başlayan ve devam eden ateş, halsizlik öksürük, balgam, iştahsızlık nedeniyle gittiği doktor tarafından metimazol ve çeşitli antibiyotikler verilen hasta, şikayetlerinin geçmemesi üzerine fakültemize müracaat etti. Tetkik ve tedavi amacıyla İç Hastalıkları servisine yatırıldı. Öz geçmiş ve soy geçmişinde özellik yoktu. Fizik muayene: Genel durum orta, şuur açık, TA:110/70mmHg, Nb: 112/dakika, Ateş 38.5°C, solunum 20/dakika idi. Baş-boyun: normal. Deri, kuru ve sıcak, konjonktivalar soluk idi. Solunum sistemi: Bilateral akciğerler solunuma az katılıyor. Solunum sesleri kaba ve bilateral alt zonlarda krepitan raller mevcuttu. KVS: Ritmik, taşikardik, tüm odaklarda 2/6 sistolik üfürüm mevcuttu. Batın: Normal olarak değerlendirildi. Organomegali yoktu. Ekstremiteler: normal.

Laboratuvar: Tam idrar tetkiki; normal, Hb: 6.5-7.2 g/dl, Hct %20.3, eritrosit 2.350.000/mm<sup>3</sup>, lökosit: 1.850-2.200/mm<sup>3</sup>, trombosit: 65.000/mm<sup>3</sup>, sedimantasyon: 46 mm/saat, periferik yayma; %32 parçalı, %68 lenfosit, eritrositler normokrom normositer, trombositler 2-3'lü kümeler halinde idi. Kemik iliği hafif hiposellüler idi. Başka özellik yoktu. Biyokimya; protein: 4.0 g/dl, albümin: 2.9 g/dl, globülin: 1.1 g/dl idi. Diğer değerler normal sınırlarda idi. EKG: normal. Telekardiyografi: bilateral alt loblarda pnömonik gölge koyuluğu mevcuttu. Batın ultrasonografisi: Normal. Serum demiri, demir bağlama kapasitesi, ferritin, B12, folat düzeyleri normal, hepatit marker'ları (-), Brusella (Wright) tüp agglütinasyonu (-), direkt Coombs testi (-), ASO ve CRP normal sınırlar içerisinde idi. Kan, idrar, boğaz kültüründe 3 kez ve Kİ kültüründe üreme olmadı. KLİNİK SEYİR: Hasta febril nötropeni ve pansitopeni etiyolojisi araştırılmak üzere yatırıldıktan sonra hastada öncelikle kullandığı

metimazol'e bağlı pansitopeni düşünülerek hastaya seftazidim 1 g 3x1 ve amikasin 0.5 g 2x1 başlandı. Takiplerinde hastanın pnömonisi düzelmesine rağmen ateşi günde 1 veya 2 kez yükselen ateş 38.4°C ile 39.5°C arasında seyretmeye başladı. Bunun üzerine brusella coombs testi çalışıldı. 2 kez 1/160 ve 1/320 (+) çıkması üzerine hastaya streptomisin 1 g /gün ve doksisisiklin 200mg/gün başlandı. Hastanın 3. günden itibaren ateşi kayboldu. 10. günden itibaren pansitopenisi (Hb 11.0 g/dl, lökosit 4.230/mm<sup>3</sup>, trombosit 176.000/mm<sup>3</sup>) düzelmeye başlayan hasta 21. günde streptomisin'i kesip yerine rifampisin 600mg/gün başlamak ve toplam tedaviyi 6 haftaya tamamlamak üzere taburcu edildi.

### Tartışma

Akdeniz ülkelerinde eski çağlardan beri bilinen brusellozisten ilk olarak Hippocrates M.Ö. 5.yy.'da söz etmiş ve brusella enfeksiyonları için günümüze değin "Ondülan Ateş", "Akdeniz Ateşi" ve "Malta Humması" gibi değişik isimler kullanılmıştır (1,2). Yüksek ateş, terleme, artralji, kilo kaybı, splenomegali gibi belirtilerle kendini gösteren sistemik bir enfeksiyon hastalığı olan bruselloziste bakteri retikülo-endotelial sisteme yerleşir ve sıklıkla lökopeni ve kronik hastalık anemisi görülür (3,5).

Bruselloziste periferik kan anormalliklerinden hipersplenizm, hemofagositoz ve kemik iliğindeki granülatöz lezyonların sorumlu olduğu bildirilmiştir. Ayrıca enfeksiyon hastalıklarında pansitopeni nedeni olarak hemofagositoz, histiyositlerin non-neoplastik sistemik çoğalmı sonucu gelişir ve tablo reaktif hemofagositik sendrom veya hemofagositik histiyositozis olarak isimlendirilir. Klinik özellikleri brusellozis'e benzer ve yüksek ateş, terleme, splenomegali gözlenir (6,7).

Bruselloziste hematolojik bulgular içerisinde en sık anemi görüldüğü bildirilmiştir. Pansitopeni ise değişik oranlarda bildirilmiştir. (6,8,9). Al-Eissa ve ark. (6) yaşları 2 ay-14yıl arasında değişen, brusellozis tanısı koydukları 110 çocuktaki hematolojik değişiklikler olarak; 48 (%44)'inde anemi (bunların 4'ünde hemoliz bulguları vardı), 36 (%33)'sında lökopeni (lenfopeni ve/veya nötropeni), 6 (%5)'sında trombositopeni, 15 (%14)'inde ise pansitopeni olduğunu bildirmişlerdir. Periferik kan bulgularına sebep olarak hipersplenizm, hemofagositoz ve kemik iliğindeki granülatöz lezyonlar sorumlu gösterilmiştir. Benjamin ve ark. (8) 157 brusellozis tanısı koydukları çocukta anemi oranını %64, lökopeniyi %38, trombositopeni ise %28 oranında olduğunu bildirmişlerdir. Al-Eissa ve ark. (9) 276 pediatrik brusellozis vakasının 16 (%5.8)'sında pansitopeni tespit etmişler. Ancak bu hastaların hastaneye pansitopeni bulguları ile değil, yüksek ateş, halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, hepatosplenomegali gibi brusellozis semptomları nedeniyle müracaat ettiklerini ve 14 (%87.5) vakada kan ve/veya kemik iliği

kültürlerinden *B. melitensis* ürettiklerini bildirmişlerdir. Yine 14 vakanın kemik iliğinin hipersellüler, 2 vakanın ise normosellüler olduğunu belirtmişlerdir. Brusellozis'in tedavisi ile pansitopeninin düzeldiğini de bildirmişlerdir.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise; Algün ve ark. (10) pansitopeni etiyolojisinde brusellozis belirledikleri 3 vaka bildirmişler ve tedavi ile 2 vakanın düzeldiğini, bir vakanın da kontrole gelmediğini bildirmişlerdir. Mert ve ark. (11) pansitopeni ile gelen ve brusellozis tespit ettikleri 2 vakanın tedavi ile düzeldiklerini bildirmişlerdir.

Bizim iki vakamızda da brusellozis'in klinik özellikleri olmayıp, febril nötropeni ve pansitopeni bulguları ön planda idi. Yine bizim vakalarımızda hemoliz mevcut değildi. Ayrıca bizim vakaların kan ve kemik iliği kültürlerinde üreme tespit edilemedi. Bizim vakalardaki pansitopeni nedeni muhtemelen kemik iliği tutulumuna bağlı olabilir. Ancak pansitopeni tedavi ile 1 vakanın takip edilemediği diğer vakada ise düzeldiği tespit edildi.

Garcia ve ark.(12) brusellozis tespit ettikleri 60 hastanın kemik iliği incelemesinde; %28.3 oranında hemofagositoz belirlediklerini ve bu hastaların da kliniklerinin ağır seyrettiğini belirterek bu bulgunun bruselloziste klinik gidişin ağırlığını gösteren bir bulgu olduğunu öne sürmüşlerdir. Ayrıca hastaların %34.3'ünde demir eksikliği anemisi bulunduğunu ancak demir eksikliği ile birlikte diğer hematolojik bulguların hastalığın şiddeti ile ilişkili olmadığını belirtmişlerdir. Yine aynı çalışmada; kemik iliği %7.4'ünde hipersellüler, %28.3'ünde normosellüler ve 1 hastada saf megakaryositik aplazi bulunmuştur. Patolojik incelemenin yapıldığı 35 hastanın 10 (%28.5)'unda granüloma tespit edilmiş ve bunların da kliniğin şiddeti ile ilişki bulunamamıştır. Periferik kan bulguları olarak; anemi %83.3, 2 vakada direkt coombs testi pozitif hemolitik anemi, bunların birinde aynı zamanda trombositopeni (Evans sendromu), %21 hastada nötropeni ile beraber lökopeni, %33 trombositopeni ve 5'i hemofagositoza bağlı olmak üzere 8 (%13.5) vakada pansitopeni bildirmişlerdir.

Bizim 1. vakamızda demir eksikliği anemisi mevcuttu. Ancak her iki vakamızda da direkt Coombs testi

(-) ve kemik iliği 1. hastada normosellüler, 2. hastada hafif hiposellüler idi.

Sonuç olarak; febril nötropeni, pansitopeni veya bisitopeni nedeni araştırılırken brusellozis tanısı için brusella Coombs testi yöntemi ile bakılmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Aleixo MJ, Ferreira ML, Antunes F. Brucellosis. Acta Med Port 1999;12(12):323-30.
2. Madkour MM, Gargani G. Epidemiological aspects. Madkour MM, ed. Brucellosis. Cambridge: University Press, 1989:11-28.
3. Aysha MH, Shayib MA. Pancytopenia and other haematological findings in brucellosis. Scand J Haematol 1986;36(4):335-8.
4. Young EJ. Brucella species. Mandehl GL, Bennet JE, Dolin R (ed). Principals and Praticce of Infections Diseases. USA: Churcill Livingstone, 1995:2056-59.
5. Raschilas F, Cordonnier C, Grasland A, et al. Pancytopenia in acute brucellosis. Rev Med Interne 1997;18(12):972-74.
6. Al-Eissa Y, Al-Nasser M. Haematological manifestations of childhood brucellosis. Infection 1993;21(1):23-6.
7. Palomera BL, Garcia DI, Barbudo MA, Criado MJ, Gea MA. The reactive hemophagocytic syndrome associated with infection: a study of 3 cases. An Med Interna 1990;7(8):411-5.
8. Benjamin B, Annobil SH. Childhood brucellosis in southwestern Saudi Arabia: a 5-year experience. J Trop Pediatr 1992;38:167-172.
9. Al-Eissa YA, Assuhaimi SA, Al-Fawaz IM, Higgy KE, Al-Nasser MN, Al-Mobaireek KF. Pancytopenia in children with brucellosis: clinical manifestations and bone marrow findings. Acta Haematol 1993;89(3):132-6.
10. Algün E, Akdeniz H, Irmak H, Buzgan T, Türkdogan K, Tuncer İ. Pansitopeni etiyolojisinde bruselloz: 3 olgu sunumu. Türkiye Tıp Dergisi 1997;1(4):25-8.
11. Mert A, Tabak F, Dumankar A, Aktuğlu Y. Brusellozda pansitopeni: 2 olgu bildirisi. 27.Türk Mikrobiyoloji Kongresi Özet kitabı 1996;01:P-45.
12. Garcia P, Yrivarren JL, Argumans C, Crosby E, Carrillo C, Gotuzzo E. Evaluation of the bone marrow in patients with brucellosis. Clinico-pathological correlation. Enferm Infecc Microbiol Clin 1990;8(1):19-24.

**Geliş Tarihi:** 13.03.2001

**Yazışma Adresi:** Dr. Ali BORAZAN

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD, 42080-KONYA