

Nötropenik Ateşin Ender Bir Nedeni: Bruselloz*

An Unusual Cause of Febrile Neutropenia: Brucellosis

Soner SOLMAZ¹, Süheyl ASMA¹, Hakan ÖZDOĞU¹, Mahmut YERAL¹, Tuba TURUNÇ²

¹ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Adana.

¹ Baskent University Faculty of Medicine, Adana Teaching and Research Hospital, Department of Hematology, Adana, Turkey.

² Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü, Adana.

² Baskent University Faculty of Medicine, Adana Teaching and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Adana, Turkey.

* Bu çalışma, 37. Ulusal Hematoloji Kongresi (19-21 Ekim 2011, Ankara)'nde bildiriler olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 03.06.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 30.09.2014

ÖZET

Nötropenik ateş, kanser tedavisinin yaygın bir komplikasyonu olup morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir. Nötropenik hastalarda, birçok gram-negatif ve gram-pozitif bakteri enfeksiyonundan sorumlu olmakla birlikte, en sık gözlenen mikroorganizmalar sırasıyla *Escherichia coli* ve koagülaz-negatif stafilokoklardır. *Brucella* spp. enfeksiyonları ise ülkemizde endemik olarak görülmesine rağmen bruselloz ile ilişkili nötropenik ateş nadiren rapor edilmiştir. Bu raporda, akut miyeloblastik lösemi (AML)'li bir hastada bruselloz ile ilişkili nötropenik ateş olgusunun sunulması amaçlanmıştır. Elli altı yaşında bir erkek hasta ateş, peteşi/purpura, lökositoz, trombositopeni ve anemi nedeniyle hastanemize başvurmıştır. Laboratuvar bulguları; hemoglobin 8.27 g/dl, lökosit sayısı 77.100 k/ml, absolü nötrofil sayısı 200 k/ml, trombosit sayısı 94.200 k/ml olarak izlenmiştir. Hastaya AML-M1 tanısı konulmuş ve birinci basamak ampirik antibiyotik tedavisi (piperasilin-tazobaktam) başlanmıştır. Bu esnada hastanın kan ve idrar kültürlerinde üreme saptanmamıştır. Hastanın ateşi kontrol altına alındıktan sonra, remisyon/indüksiyon kemoterapisi başlanmıştır. Sekizinci günde hastanın ateşi tekrar yükselince tedaviye vankomisin eklenmiş; ateşin devam etmesi üzerine antibiyotik tedavisi basamaklı olarak meropenem ve linezolid ile değiştirilmiştir. Bunlara rağmen hastanın ateşi devam etmiş ve genel durumu bozulmuştur. Hastanın sonradan yapılan tetkiklerinde *Brucella* tüp aglütinasyon testi 1/320 titrede pozitif saptanmış; kan kültüründe (Bactec 9050; BD, ABD) üreyen bakteri, konvansiyonel yöntemlerle *B.melitensis* olarak tanımlanmıştır. Hastaya hızla rifampisin ve doksisisiklin tedavisi başlanmış, ancak hasta sepsis şok tablosu nedeniyle kaybedilmiştir. Olgumuzda bruselloza yönelik tanısal testler, hasta ikinci basamak ampirik antibiyotik tedavisine yanıtız olduğunda istenmiş; tanının daha erken konulabilmesi ve uygun tedavinin verilebilmesi halinde mortalitenin önlenilebileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak, hastalığın endemik olduğu ülkemizde, bruselloz nötropenik ateş nedeni olarak göz önünde bulundurulmalı; ampirik antibiyotik tedavisine

İletişim (Correspondence): Uzm. Dr. Soner Solmaz, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Hematoloji Bölümü, Yüreğir, Adana, Türkiye. Tel (Phone): +90 322 327 2727/2028, E-posta (E-mail): drsolmaz@gmail.com

yanıtsız nötropenik ateşi olan kanser hastalarında, hızlı tanı ve etkin tedavinin morbidite ve mortaliteyi önleyebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: Bruselloz; *Brucella melitensis*; nötropenik ateş; lösemi; fırsatçı enfeksiyon.

ABSTRACT

Febrile neutropenia which is a common complication of cancer treatment, is one of the major causes of morbidity and mortality. Several gram-negative and gram-positive bacteria are responsible for infections in neutropenic patients, however the most common microorganisms are *Escherichia coli* and coagulase-negative staphylococci, in decreasing order. Although *Brucella* spp. infections are endemic in Turkey, brucellosis-related febrile neutropenia has only rarely been reported. In this report, a case of brucellosis-related febrile neutropenia in a patient with acute myeloblastic leukemia (AML) was presented. A 56-year-old male patient presenting with fever, petechiae/purpura, leukocytosis, thrombocytopenia, and anemia was admitted to our hospital. Laboratory studies revealed a hemoglobin level of 8.27 g/dl, leukocyte count of 77.100 k/ml, absolute neutrophil count of 200 k/ml, and platelets at 94.200 k/ml. The patient was diagnosed as AML-M1 and piperacillin/tazobactam was started as the first-line antibiotic therapy due to the febrile neutropenia. On admission, blood and urine cultures were negative. Once the fever was controlled, remission/induction chemotherapy was initiated. However, fever developed again on the eight day, and vancomycin was added to the therapy. Since the fever persisted, the antibiotic therapy was gradually replaced with meropenem and linezolid. However, fever continued and the patient's general condition deteriorated. Subsequently performed *Brucella* tube agglutination test revealed positivity at 1/320 titer and the microorganism grown in blood culture (Bactec 9050; BD, USA) was identified as *B. melitensis* by conventional methods. Rifampicin and doxycycline therapy was started immediately, however, the patient died due to septic shock. If the tests for brucellosis were performed earlier when response to second step antibiotic therapy lacked in this patient, it was assumed that mortality could be prevented by the prompt initiation of the appropriate treatment. Thus, since brucellosis is endemic in Turkey, it should be considered as a possible agent of febrile neutropenia especially in patients unresponsive to empiric antibiotherapy and appropriate diagnostic tests should be performed.

Key words: Brucellosis; *Brucella melitensis*; febrile neutropenia; leukemia; opportunistic infection.

GİRİŞ

Enfeksiyonlar, kanser hastalarında morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Bu hastalarda enfeksiyon riski, sıklıkla sitotoksik kemoterapinin yoğunluğu, süresi ve immün süpresif tedaviyle ilişkilidir¹. Çeşitli immünolojik defektler de, kanser hastalarında ortaya çıkabilmekte ve bu durum birçok fırsatçı enfeksiyona yatkınlık yaratabilmektedir¹. Nötropenik ateş, kanser tedavisinin yaygın bir komplikasyonu olup ciddi sonuçlara yol açmaktadır². Nötropenik hastalarda, birçok gram-negatif ve gram-pozitif bakteri enfeksiyondan sorumlu olmakla birlikte, en sık gözlenen mikroorganizmalar sırasıyla *Escherichia coli* ve koagülaz-negatif stafilokoklardır^{3,4}.

Bruselloz, dünyada en sık görülen zoonotik hastalıklardan biridir ve enfeksiyonun endemik olduğu bölgelerde hem sağlıklı hem de immün süpresif hastaları etkileyebilmektedir¹. Yaygın bir enfeksiyon olmasına rağmen, bruselloz ile ilişkili nötropenik ateş nadiren bildirilmiştir⁵⁻⁹. Bu raporda, akut miyeloblastik lösemi (AML)'li bir hastada bruselloz ile ilişkili nötropenik ateş olgusu sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Elli altı yaşında bir erkek hasta ateş, peteşi/purpura, lökositoz, trombositopeni ve anemi nedeniyle hastanemize başvurdu. Başvuru esnasında hastanın fiziksel muayenesinde; kan basıncı 100/80 mmHg, kalp tepe atım hızı 88/dakika, vücut sıcaklığı 38°C, solukluk ve peteşi/purpuralar tespit edildi. Laboratuvar testlerinde, hemoglobin 8.27 g/dl, lökosit sayısı 77.100 k/ml, absolü nötrofil sayısı 200 k/ml, trombosit sayısı 94.200 k/ml olarak bulundu. Periferik yayma bulguları, kemik iliği muayenesi ve akım sitometrik inceleme neticesinde hastaya AML-M1 tanısı konuldu. Hastaya birinci basamak ampirik antibiyotik tedavisi olarak piperasilin-tazobaktam başlandı. Bu esnada hastanın kan ve idrar kültürlerinde üreme olmadı; ekokardiyografisinde ve *Aspergillus* için yapılan galaktomannan antijen testinde anlamlı bir bulguya rastlanmadı. Hastanın ateşi kontrol altına alındıktan sonra, idarubisin ve sitarabinden oluşan remisyon/indüksiyon kemoterapisi başlandı. Sekizinci günde hastanın ateşi tekrar yükseldi; hastanın antibiyotik tedavisine vankomisin eklendi. Ateşin devam etmesi üzerine antibiyotik tedavisi basamaklı olarak meropenem ve linezolid ile değiştirildi. Bunlara rağmen hastanın ateşi devam etti, genel durumu bozuldu. Hastanın yapılan tetkiklerinde serum *Brucella* tüp aglütinasyon testi 1/320 titrede pozitif olarak saptandı. Hastadan alınan kan kültürleri Bactec 9050 (Becton Dickinson, ABD) sisteminde değerlendirildi ve pozitif alarm veren kan kültürleri, insan kanlı agar ve EMB (Eosin Metilen Blue) besiyerlerine pasajlanarak 37°C'de 48 saat inkübe edildi. EMB'de üremeyen, kanlı agarda 2-3 mm çapında, şeffaf, parlak, pigmentsiz ve hemoliz yapmayan S tipi kolonilerden Gram boyama, oksidaz, katalaz ve üre deneyi yapıldı. Gram-negatif, hareketsiz, oksidaz, katalaz ve üreaz pozitif olanlar *Brucella melitensis* olarak değerlendirildi. Hastaya bruselloz tanısı konuldu ve hızlıca rifampisin ve doksisisiklin ile oluşan antibiyotik tedavisi başlandı, ancak hasta septik şok tablosu nedeniyle kaybedildi.

TARTIŞMA

İnsanlara enfekte hayvanların vücut sıvılarıyla temas ya da pastörize olmayan süt ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle bulaşan *Brucella* spp. enfeksiyonları, insidansında hafif bir düşme görülmekle birlikte, ülkemizde halen endemik olarak bulunmaktadır^{7,10,11}. Bruselloz birçok organ ve sistemi etkileyebilen sistemik bir hastalık olup, akut, subakut ve kronik olmak üzere üç formda görülmektedir^{7,10}. Klinik tablo; asemptomatik enfeksiyondan ateş, gece terlemesi ve eklem ağrılarının olduğu tipik görünüme kadar değişebilir⁷. Hematolojik komplikasyonlar brusellozda sık görülmekte ve birçok hematolojik hastalığı taklit edebilmektedir¹¹⁻¹³. Brusellozun hematolojik bulguları arasında anemi, lökopeni, trombositopeni, pansitopeni, kanama diyatezi, yaygın damar içi pıhtılaşma ve hemofagositik sendrom yer almaktadır^{1,12-18}.

Bruselloz, nedeni belli olmayan ateşe yol açan enfeksiyonlardan biridir^{1,19}. Ampirik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen nötropenik ateşli hastalarda, kan kültürlerinde yavaş ürediği, bulgu ve semptomları geç ortaya çıktığı için tedavide gecikmelere neden olabilmektedir¹. Brusellozun endemik olduğu ülkelerde, kanser hastalarında belirgin olarak görülen özellik, nötropenik ateş ve pansitopeni tablosudur¹. Bizim olgumuz da,

AML tanısı konulan ve ampirik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen bir hasta olup kırsal bölgede yaşamaktadır. Hastamızda, bruselloza yönelik tanısal testler, hasta ikinci basamak ampirik antibiyotik tedavisine yanıtızsız olduğunda istenmiş; tanının daha erken konulabilmiş ve uygun tedavinin verilebilmiş olması halinde mortalitenin önlenebileceği düşünülmüştür. Dolayısıyla, hastalığın endemik olduğu ülkemizde, bruselloz nötropenik ateş nedeni olarak göz önünde bulundurulmalı; ampirik antibiyotik tedavisine yanıtızsız nötropenik ateşi olan kanser hastalarda, hızlı tanı ve etkin tedavinin morbidite ve mortaliteyi önleyebileceği akılda tutulmalıdır.

TEŞEKKÜR

Hastanın sunumu ve yönetiminde yer alan Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi medikal ekibine teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Al-Anazi KA, Al-Jasser AM. Brucella bacteremia in patients with acute leukemia: a case series. J Med Case Rep 2007; 1: 144.
2. Paul M, Yahav D, Fraser A, Leibovici L. Empirical antibiotic monotherapy for febrile neutropenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Antimicrob Chemother 2006; 57(2): 176-89.
3. Karanwal AB, Parikh BJ, Goswami P, Panchal HP, Parekh BB, Patel KB. Review of clinical profile and bacterial spectrum and sensitivity patterns of pathogens in febrile neutropenic patients in hematological malignancies: A retrospective analysis from a single center. Indian J Med Paediatr Oncol 2013; 34(2): 85-8.
4. Yadegarynia D, Fatemi A, Mahdizadeh M, Kabiri Movahhed R, Alizadeh MA. Current spectrum of bacterial infections in patients with nosocomial fever and neutropenia. Caspian J Intern Med 2013; 4(3): 698-701.
5. Artac M, Sari R. Brucellosis in febrile neutropenia. Leuk Lymphoma 2007; 48(4): 827-8.
6. Arda B, Tasbakan MI, Pullukcu H, et al. *Brucella melitensis* in the aetiology of febrile neutropenia: report of two cases brucellosis and febrile neutropenia. Int J Clin Pract 2007; 61(7): 1237-8.
7. Guler S, Kokoglu OF, Ucmak H, Gul M, Ozden S, Ozkan F. Human brucellosis in Turkey: different clinical presentations. J Infect Dev Ctries 2014; 8(5): 581-8.
8. Ozbalci D, Ergene U, Cetin CB. Brucellosis: a rare cause of febrile neutropenia in acute myeloblastic leukemia. Med Oncol 2011; 28(1): 255-7.
9. Citak EC, Arman D. *Brucella melitensis*: a rare cause of febrile neutropenia. Pediatr Hematol Oncol 2011; 28(1): 83-5.
10. Kursun E, Turunc T, Demiroglu Y, Arslan H. Evaluation of four hundred and forty seven brucellosis cases. Intern Med 2013; 52(7): 745-50.
11. Demiroğlu YZ, Turunç T, Karaca S, et al. Neurological involvement in brucellosis; clinical classification, treatment and results. Mikrobiyol Bul 2011; 45(3): 401-10.
12. Özçay F, Derbent M, Ergin F, Duru F, Özbek N. Febrile neutropenia caused by *Brucella melitensis* in a child with hypoplastic acute lymphoblastic leukemia. Med Pediatr Oncol 2000; 35(5): 496-7.
13. Sari I, Kocyyigit I, Altuntas F, Kaynar L, Eser B. An unusual case of acute brucellosis presenting with Coombs-positive autoimmune hemolytic anemia. Intern Med 2008; 47(11): 1043-5.
14. Starakis I, Polyzogopoulou E, Siagris D, Mazokopakis E, Gogos CA. Unusual manifestation of brucellosis: liver abscess and pancytopenia caused by *Brucella melitensis*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20(4): 349-52.
15. Sevinc A, Buyukberber N, Camci C, Buyukberber S, Karsligil T. Thrombocytopenia in brucellosis: case report and literature review. J Natl Med Assoc 2005; 97(2): 290-3.

16. Akıncı E, Bodur H, Erbay Ç, Çevik MA, Erbay A, Çolpan A. A case of brucellosis presenting with severe thrombocytopenia. *Turk J Hematol* 2003; 20(1): 43-5.
17. Erduran E, Makuloglu M, Mutlu M. A rare hematological manifestation of brucellosis: reactive hemophagocytic syndrome. *J Microbiol Immunol Infect* 2010; 43(2): 159-62.
18. Erdem E, Yıldırım Y, Günaydın N. Brucellosis presenting with pancytopenia due to hemophagocytic syndrome. *Turk J Hematol* 2011; 28(1): 68-71.
19. Sari R, Büyükberber N, Sevinc A, Bayindir Y, Büyükberber S. Brucellosis in the etiology of febrile neutropenia: case report. *J Chemother* 2002; 14(1): 88-91.