

Hemofagositik Sendrom Sebebi Olarak Bruselloz

Brucellosis as a Cause of Hemophagocytic Syndrome

Saliha AYDIN¹, Özgür GÜNAL¹, Mehmet Hakan TAŞKIN², Aynur ATILLA¹,
Süleyman Sırrı KILIÇ¹

¹ Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.

¹ Samsun Education and Training Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Samsun, Turkey.

² Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Samsun.

² Samsun Education and Training Hospital, Department of Medical Microbiology, Samsun, Turkey

Geliş Tarihi (Received): 04.09.2014 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 18.03.2015

ABSTRACT

Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH) is a rare syndrome of excessive inflammation and tissue destruction due to abnormal immune activation and inflammation. HLH can occur primarily due to genetic etiology, or secondarily associated with malignancies, autoimmune diseases or infections. There are a number of reports that revealed the relationship of hemophagocytosis with brucellosis. In this report, we described a brucellosis-related HLH case. A 73-year-old male who work as farmer was admitted to our hospital with the complaints of fever continuing for 10 days, loss of appetite and back pain. Physical examination revealed right upper quadrant tenderness and hepatomegaly. Since the patient exhibited five of the diagnostic criteria for HLH (fever, hepatosplenomegaly, bicytopenia, hypertriglyceridemia and high ferritin level), he was diagnosed as secondary HLH. PCR, microscopic agglutination and indirect fluorescent antibody tests gave negative results for the diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever, leptospirosis and Q fever, respectively. On the other hand, Rose Bengal test for brucellosis was positive, while standard tube agglutination test (STA) was negative. The patient's serum yielded a very high positive (1/1280) result when Coombs' test was performed in terms of the possibility of blocking antibodies or prozone phenomenon. Additionally, *B.melitensis* was isolated from his blood culture on the sixth day. The patient was treated with doxycycline and rifampicin, and on the 10th day of antibiotic therapy the patient was discharged and recommended to complete his treatment up to 6 weeks. In conclusion, in patients with secondary HLH symptoms especially in the endemic areas, brucellosis should be considered as a predisposing infection.

Keywords: Hemophagocytic lymphohistiocytosis; *Brucella*; brucellosis.

İletişim (Correspondence): Dr. Saliha Aydın, Samsun Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, 55100 Samsun, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 362 311 1500, **E-posta (E-mail):** saliha_meva@hotmail.com

Sayın Editör,

Hemofagositik lenfositosis (HLH), anormal immün aktivasyon ve aşırı inflamasyonun doku hasarına neden olduğu nadir bir sendromdur. HLH, genetik etiyolojiye bağlı primer veya malignite, otoimmün hastalıklar veya enfeksiyonlara bağlı sekonder olarak ortaya çıkabilir¹. HLH tanı kriterleri; yüksek ateş, hepatosplenomegali, sitopeni (2 hücre tipinde), ferritin yüksekliği (> 500 ng/dL), trigliserid yüksekliği (> 265 mg/dL) veya hipofibrinogenemi (< 150 mg/dL), NK hücre aktivitesinin azalması ya da yokluğu, CD25 yüksekliği (normal laboratuvar değerine göre +2 SD olması) ve hemofagositozun kemik iliği, dalak, lenf nodu veya karaciğerde gösterilmesidir. Tanı koymak için bu sekiz kriterden beşi yeterlidir^{2,3}. Dünyanın en yaygın zoonozlarından biri olan bruselloz ise çok çeşitli komplikasyonlarla karşımıza çıkabilmektedir. Bruselloz ile hemofagositozun ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur⁴⁻⁶. Bu raporda, hemofagositik sendrom sebebi olarak tanımlanan bir bruselloz olgusu sunulmuştur.

Çiftçilikle uğraşan 73 yaşında erkek hasta 10 gündür devam eden ateş, iştahsızlık ve bel ağrısı şikayetleri ile polikliniğimize başvurmuştur. Fizik muayenede sağ üst kadranda hassasiyet ve hepatosplenomegali izlenmiştir. Laboratuvar tetkiklerinde; hemoglobin: 10.3 g/dL, trombosit (PLT): $55.10^3/\mu\text{L}$, beyaz küre: $3.300/\mu\text{L}$ (nötrofil: 980), kan üre azotu: 24 mg/dL, kreatin: 1.4 mg/dL, AST: 224 U/L, ALT: 133 U/L, total bilirubin: 3.9 mg/dL, direkt bilirubin: 3.3 mg/dL, GGT: 1133 U/L, trigliserid: 346 mg/dL, kreatin kinaz: 273 IU/L, CRP: 39 mg/dL, sedimentasyon: 16 mm/h, ferritin: 1056 ng/mL olarak saptanmıştır. Olguda HLH tanı kriterlerinden beşi (ateş, hepatosplenomegali, sitopeni, hipertrigliseridemi ve ferritin yüksekliği) mevcut olduğundan sekonder HLH düşünülmüştür^{2,3}. Hastaya, risk faktörünün varlığı ve laboratuvar bulguları nedeniyle leptospiroz ön tanısı ile seftriakson başlanmıştır. Tedaviye rağmen ateşinin devam etmesi üzerine bakılan transözefageal ekokardiografide vejetasyon lehine bulgu saptanmamıştır. Hasta serumunda, Kırım Kongo kanamalı ateşi şüphesi için uygulanan PCR testi, leptospiroz için mikroskopik aglütinasyon testi ve Q ateşi için indirekt floresan antikor testi negatif sonuç vermiştir. Bruselloz için uygulanan Rose Bengal (RB) testinin pozitif olması üzerine standart tüp aglütinasyon testi (STA) çalışılmış ancak negatif bulunmuştur. Blokan antikor veya prezon fenomeni varlığı düşünülerek *Brucella* Coombs testi çalışıldığında ise 1/1280 titrede pozitif sonuç alınmıştır. Bunun üzerine hastanın tedavisi doksisisiklin 2x100 mg/gün/po + rifampisin 600 mg/gün/po olarak düzenlenmiştir⁶. Yapılan kan kültüründe 6. günde *B. melitensis* üremesi olmuş; hastanın bel ağrısı nedeniyle çekilen sakroiliak ve lomber MR sonuçlarında bir patolojiye rastlanmamıştır. Tedavinin 10. gününde laboratuvar bulguları ve kliniği düzelen hasta, tedavisi 6 haftaya tamamlanmak üzere önerilerle taburcu edilmiştir.

Hemofagositik lenfositosis, özellikle viral, nadiren de olsa bakteriyel enfeksiyonlara (bruselloz, gram-negatif bakteri enfeksiyonları, tüberküloz gibi) bağlı olarak ortaya çıkabilir⁷. *Brucella* türlerinin izolasyon oranı kan kültüründe düşüktür ve bu nedenle laboratuvar tanısı çoğunlukla serolojik ve moleküler testlere dayanmaktadır⁸. Brusellozun serolojik tanısı rutin olarak, RB testi ile tarama ve STA testi ile antikor titresinin saptanmasına dayanır; ancak STA ile yalancı negatif sonuçların alınabilmesi nedeniyle Coombs

testi ile doğrulamanın yapılması gereklidir^{8,9}. Bizim olgumuzda da, STA ile negatiflik saptanmasına rağmen Coombs testinin uygulanmasıyla yüksek titrede (1/1280) pozitif sonuç alınmış ve bakteri kan kültüründe üretilmiştir. Sonuç olarak, özellikle endemik bölgelerde, sekonder HLH bulguları saptanan olgularda brusellozun da dikkate alınması gerektiği düşünülmüştür.

Anahtar sözcükler: *Hemophagocytic lymphohistiocytosis; Brucella; brucellosis.*

KAYNAKLAR

1. Filipovich A, McClain K, Grom A. Histiocytic disorders: recent insights into pathophysiology and practical guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16(1): 82-9.
2. Henter JL, Horne A, Arico M, et al. HLH-2004: Diagnosis and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007; 48(2): 124-31.
3. Gupta S, Weitman S. Primary and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis: clinical features pathogenesis and therapy. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6(1): 137-54.
4. Martin-Moreno S, Soto-Guzman O, Bernaldo-de-Quiros J, Reverte-Cejudo D, Bascones-Casas C. Pancytopenia due to hemophagocytosis in patients with brucellosis: a report of four cases. *J Infect Dis* 1983; 147(3): 455-9.
5. 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.
6. Cascio A, Pernice LM, Barberi G, et al. Secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in zoonoses. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16(10): 1324-37.
7. Ariza J, Bosilkovski M, Cascio A, et al. International Society of Chemotherapy; Institute of Continuing Medical Education of Ioannina. Perspectives for the treatment of brucellosis in the 21st century: the Ioannina recommendations. *Plos Med* 2007; 4(12): e317.
8. Araj GF. Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(Suppl 1): S12-7.
9. Alişkan H. The value of culture and serological methods in the diagnosis of human brucellosis. *Mikrobiyol Bul* 2008; 42(1): 185-95.