

Brusellozda Kemik İliği Tutulumu: Bir Olgu Sunumu

M.Akif Karan, Reyhan Küçükkaya, Nilgün Erten, Sezai Vatansver, Cemil Taşcıoğlu, Kerim Güler, Abdülkadir Kaysı

Özet: 25 yaşında erkek hasta, serolojik olarak bruselloz tanısı konularak streptomisin ve tetrasiklin tedavisi başlandıktan sonra gelişen trombositopenik purpura tablosu ile başvurdu. İmmün trombositopenik purpura düşünülerek verilen kortikosteroid tedavisi ile hasta düzeldi. Yedi ay sonra brusellozu nükseden ve tekrar trombositopenik purpura gelişen hastanın kemik iliğinde granüloamatöz tutulumu tespit edildi. Rifampisin ve doksisisiklin tedavisi ile hasta düzeldi. Brusellozlu hastalarda trombositopenik purpura geliştiğinde ilaç veya hastalığa bağlı immün trombositopenik purpuranın yanı sıra, kemik iliği tutulumu da düşünülmalıdır.

Anahtar Sözcükler: Bruselloz, kemik iliği, trombositopeni.

Summary: Bone marrow involvement in brucellosis: a case report. A 25-year-old man who had been diagnosed as brucellosis serologically, and he had been taking streptomycin and tetracyclin, was admitted to the hospital because of thrombocytopenic purpura. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) was diagnosed, and corticosteroid treatment has been initiated. After corticosteroid treatment, the patient recovered but seven months later both ITP and brucellosis relapsed simultaneously. Histopathologic examination of the bone marrow revealed granulomatous involvement. Rifampin and doxycycline treatment had been started, and he recovered completely. We conclude that when a patient with brucellosis is presented with thrombocytopenic purpura, it could be due to bone marrow involvement as well as drugs and infection.

Key Words: Brucellosis, bone marrow, thrombocytopenia.

Giriş

Brusellozlu hastalarda hematolojik belirtiler genellikle ön planda yer almazlar. Bununla birlikte, bu hastalarda anemi, lökopeni, lenfositoz, trombositopeni, pansitopeni, sedimantasyon yüksekliği, yaygın damar içi pıhtılaşması gibi değişik hematolojik bulgulara rastlanabilmektedir. Hastalığın endemik olduğu ülkelerde büyük hasta sayıları içeren yayınlarda hematolojik bulguların yelpazesi ve sıklığı değişmektedir (1,2). Serolojik olarak bruselloz tanısı konan ve tedaviye başlandıktan sonra gelişen trombositopenik purpura nedeniyle kliniğimizde incelenen bir hastada kemik iliğinde granüloamatöz tutulum saptanmıştır ve nadir rastlanması nedeniyle sunulmaktadır.

Olgu

25 yaşında erkek hasta ateş yükselmesi ve halsizlik şikayeti ile başvurdu. Titremeye yükselen ateş, halsizlik ve baş ağrısı yakınmaları üzerine yatırıldığı hastanede Wright reaksiyonunun 1/2 560 titrede pozitif (+) bulunduğu; bruselloz tanısı ile günde 1 gr/gün streptomisin ve 2 gr/gün tetrasiklin tedavisi başlandığı; tedavinin altıncı günü trombosit değerinin 28 000/mm³'e düştüğü; vücudunda yaygın purpurik döküntüler çıktığı; kısa zamanda trombosit sayısının 2 000/mm³'e indiği ve hastanemize sevk edildiği öğrenildi. Hasta Gebze'li olup çiftçilik yapmaktaydı.

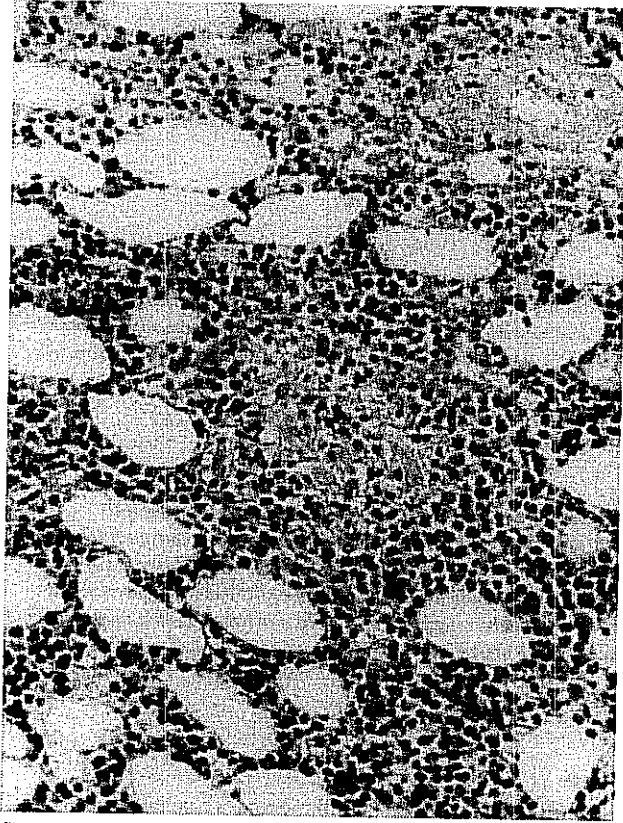
Fizik muayenede hasta zayıf olup aksiller ateşi 38.5°C idi. Ekstremitelerde belirgin yaygın peteşiler, injeksiyon yerlerinde ekimozlar, ağız içinde hemorajik büller ve kosta yayını 1 cm aşan, orta sertlikte ve ağrılı hepatomegali mevcuttu. Traube alanı lateralde kapalıydı.

Lökosit 5 000/mm³, hemoglobin 11.3 gr/dl, hematokrit % 35, ortalama eritrosit hacmi 84 fl, trombosit 5 000/mm³ idi. Periferik yaymada trombositler tek tek olup bazıları büyükçe idi;

eritrosit morfolojisinde hafif hipokromi ve poikilositoz mevcuttu. Eritrosit sedimantasyon hızı 40 mm/saat, ALT 62 U/lt, AST 58 U/lt, LDH 336 U/lt bulundu. Tekrarlanan Wright testi yine 1/2 560 titrede pozitif (+) idi. Alınan kan ve kemik iliği kültürlerinde üreme olmadı. Kemik iliği aspirasyonunda eritroid ve myeloid seri elemanları normal olup bol megakaryosit görüldü. Kemik iliği biyopsisinde megakaryositer matürasyon gösteren, granülositer ve sayıca artmış eritroid seri elemanları içeren kemik iliği dokusu tespit edildi.

Hastada bruselloz ve ilaca veya doğrudan bruselloza bağlı trombositopenik purpura düşünülerek aldığı ilaçlar kesildi, 1.5 mg/kg/gün prednizolona eşdeğer oral metilprednizolon başlandı. Trombosit sayısı dördüncü günde 64 000/mm³'e, 10. günde 100 000/mm³'e ulaştı. Hasta ayaktan izlenmek üzere çıkarıldı. Bir ay sonraki kontrolünde, hastanın geceleri ateşinin yükseldiği öğrenildi. Karaciğer kosta yayını 4 cm, dalak 2 cm aşmaktaydı. Lökosit 11 700/mm³, hematokrit % 39, trombosit 137 000/mm³ idi. Hastanın iki hafta streptomisin 1 gr/gün, altı hafta doksisisiklin 400 mg/gün tedavisi alınmasına karar verildi. Kortikosteroid tedavisi azaltılarak kesildi. Bu tedavi ile şikayetleri kayboldu ve fizik muayene bulguları normale döndü.

Yedi ay sonra hasta tekrar ateş yükselmesi ve halsizlik şikayetleri başlaması ve yeniden purpurik döküntülerin ortaya çıkması üzerine hastanemize başvurdu. Muayenesinde aksiller ateşi 39°C olup peteşiler ve injeksiyon yerlerinde ekimozlar mevcuttu. Karaciğer ve dalak palpe edilmedi. ALT 66 U/lt, AST 73 U/lt, LDH 566 U/lt, GGT 141 U/lt bulundu. Trombosit 40 000/mm³ hematokrit % 34, lökosit 4200/mm³ bulundu. Wright testi 1/320 titrede pozitif (+) idi. Antitrombosit antikorları negatifti. Kemik iliği aspirasyonunda megakaryositler görüldü. Kemik iliği biyopsisinde hafif retikülin lif artışı mevcuttu; megakaryositler normaldi. Bir alanda belirgin, bir alanda ise kötü şekilde histiyositik granüloamatöz odaklar izlendi; odaklar nekroz içermiyordu (Resim 1). Hastaya altı hafta sürdürmek üzere 600



Resim 1. Kemik iliğinde granülatöz lezyon.

mg/gün rifampisin ve 400 mg/gün doksisisiklin tedavisi başlandı. Dördüncü gün ateşi düşen hastanın trombositleri 100 000/mm³'e yükselmisti. Hastanın bir yıllık takibinde bir daha sorunu olmadı.

İrdeleme

Bruselloz olduğu serolojik olarak kanıtlanmış olan hasta trombositopeni ve buna bağlı hemorajik diyatez tablosu ile başvurmuştu. Trombositopeniye hafif bir anemi de eşlik etmekteydi. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde megakaryositlerin görülmesi hastada trombositopeninin periferik yıkıma bağlı olduğunu göstermektedir. Kortikosteroid tedavisi ile trombosit sayısının yükselmesi, ilaç veya doğrudan hastalığa bağlı bir immün trombositopenik purpura bulunduğunu düşündürmektedir. Hasta yedi ay sonra ve herhangi bir ilaç kullanmazken hem brusellozun alevlenmesi ve hem de trombositopeniye bağlı kanamalar ile tekrar başvurmuştur. Bu kez kemik iliğinde granülatöz lezyonlar gösterilmiştir. Brusellozun tedavisinden sonraki bir yıllık takibinde tekrarlama görülmemiştir.

Brusellozda trombositopeni daha çok diğer sitopenilere eşlik ederse de, tek başına da görülebilir. Hastalığın endemik olduğu yerlerde trombositopeniye rastlanma oranı % 38'e kadar ulaşmaktadır (3,4). Trombositopeniye bağlı purpuraya ise daha az rastlanır. Brusellozda trombositopeni hipersplenizm, ortaya çıkan antitrombosit antikorlarına bağlı otoimmün yıkım veya sitofagositoz nedeniyle ortaya çıkar. Olgu sunumları şeklinde brusellozda kemik iliği hipoplazisi veya saf megakaryositer aplazi bulunabileceği de bildirilmiştir (5,6).

Brusellozda periferik sitopenilerin oluşmasında en çok suçlanan faktör hipersplenizmdir. Büyümüş dalak, hücrelerin dalakta tutulmasına ve yıkımına neden olmaktadır. Bu vakalarda

kemik iliği genellikle hiperselülerdir. Ancak hastaların bir kısmında kemik iliği tutulumu da olduğundan hipersplenizmin rolünü ayırmak zor olabilir. Bu konuda periferik yayma yardımcı değildir. Hipersplenizmin rolünü kanıtlamak için, hastanın kendi kanı ⁵¹Cr ile işaretlenip dalak etrafında radyoaktivitenin arttığı gösterilebilir. Bruselloza bağlı hipersplenizm genellikle antibiyotik tedavisinin 2-4. haftasında spontan olarak düzeler (1).

Brusellozda kemik iliği genellikle normoselülerdir. Ancak hipo- veya hiperselüler de olabilir. Hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda, 1908'de Eyre, brusellozlu hastaların uzun kemik ve kostalarının medullalarında bakteriler bulunduğunu göstermiştir. İlk kez 1932'de Wohlwhill, brusellozlu hastaların kemik iliğinde epiteloid nodüllerin varlığını göstermiştir. Daha sonra 1943'te Meyer, 1951'de Fisher, 1952'de Sundberg ve Spink gibi pek çok araştırmacı, kemik iliğinde granülomları göstermiştir. 1954'te Hamilton (7)'un yaptığı bir çalışmada 18 brusellozlu hastanın 17'sinde kemik iliğinde granülomlara rastlanmıştır. Granülomlar epiteloid hücreler, retikulum hücreleri, glikoprotein yapıda ince fibrillerden ve lipid birikimlerinden oluşur. Granülom merkezinde epiteloid hücreler yer alır. Etrafında lenfositler, plazma hücreleri, retikulum hücreleri ve normoblastlardan oluşan bir hücre infiltrasyonu vardır. Dev hücre formasyonları görülebilir. Ancak kazeifikasyon nekrozu bulunmaz. Kemik iliğinde granülatöz lezyonlar bulunan hastaların periferik kan bulguları değişiklikler gösterebilir. Crosby ve arkadaşları (8)'nin 38 hastalık serisinde, beş hastada kemik iliğinde granüloma rastlanmıştır; bunların üçünde pansitopeni, ikisinde anemi ve trombositopeni vardır Garcia ve arkadaşları (6)'nın yaptığı bir çalışmada 35 brusellozlu hastanın % 28.5'inde kemik iliğinde granülom görülmüş ve granülomlar ile hastalığın şiddeti arasında ilişki olmadığı ileri sürülmüştür.

Sitofagositoz (veya hemofagositoz) histiyositik medüller retikülöz da denen, nadir görülen, monositlerin malign bir bozukluğunda karşılaşılan bir fenomendir (1). Malign histiyositler kemik iliğinde eritrosit, lökosit ve megakaryositleri fagosite ederler. Hastalık tablosu ateş, hepatosplenomegali, lenfadenomegali ve periferik pansitopeniye karakterizedir. Sitofagositoz, tüberküloz, tifo, layşmanyaz gibi bazı infeksiyon hastalıklarında reaktif olarak görülebilir. Bu infeksiyon hastalıklarında da histiyositler aktive ve proliferere olabilmektedir. İlk kez 1979'da akut brusellozlu bir hastada kemik iliğinde sitofagositoz gösterilmiştir (9). Moreno ve arkadaşları (10), kemik iliği incelemesi yapılan brusellozlu 42 hastanın 5'inde sitofagositoz göstermiştir. Bu hastaların hepsinde hepatosplenomegali ve lenfadenomegali bulundu; dördünde pansitopeni varken, bir hastanın ise periferik formülünün normal olduğu gözlenmiştir. Garcia ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 60 brusellozlu hastanın % 28.3'ünde kemik iliğinde sitofagositoz saptanmıştır (6). Bu hastalarda anemi ve trombositopeni sıklığı artmaktadır. Pansitopenisi olan hastaların % 64'ünde sitofagositoz tespit edilmiştir. Garcia bu parametrenin hastalığın şiddet kriteri olarak kullanılabileceğini öne sürmektedir. Araştırmacıların ortak oldukları bir konu da, yeterli kemik iliği materyali alınır ve dikkatli inceleme yapılırsa sitofagositoza rastlama sıklığının artacağıdır.

Brusellozda görülen sitofagositozun histiyositik medüller retikülösisten farkı, eritrofagositozun lökofagositoza göre ön planda olması ve antibiyotik tedavisiyle hızla gerileyerek periferik kan bulgularının normale dönmesidir. Viral hastalıklarda virüs fagosite eden hücrenin membranında oluşan değişiklikler sebebiyle fagositozun indüklendiği düşünülmektedir. Brusellozda hangi mekanizmayla sitofagositozun başladığı bilinmemektedir (1).

Sunulan vaka akut bruselloz ve beraberinde ilaç veya hastalığa bağlı immün trombositopenik purpura olarak yorumlanan

bir tablo ile başvurmuştur. Ancak daha sonra benzer klinik tablo tekrarlamış ve kemik iliğinde granüloematöz odaklar gösterilmiştir. Trombositopeni rifampisin ve doksisisiklin tedavisi ile düzelmiştir. Bruselloz seyrinde seyrek olarak ortaya çıkabilen trombositopenik purpura tablosu ilaçlara veya hastalığa bağlı immün mekanizma nedeniyle oluşabileceği gibi, kemik iliği tutulumunun da habercisi olabilir.

Kaynaklar

1. Madkour MM. Haematological disorders in brucellosis. In: Madkour MM, ed. *Brucellosis*. London: Butterworths, 1989:189-96
2. Schirger A, Nichols DR, Martin WJ, Wellman WE, Werd WA. Brucellosis: experiences with 224 patients. *Ann Intern Med* 1960; 52: 827-37
3. Benjamin B, Annobil SH. Childhood brucellosis in southwestern Saudi Arabia: a 5-year experience. *J Trop Pediatr* 1992; 38: 167-72
4. Eissa Y, Nasser M. Haematological manifestations of childhood brucellosis. *Infection* 1993; 21: 23-6
5. Lynch EC, McKechnie JC, Alfrey CP. Brucellosis with pancytopenia. *Ann Intern Med* 1968; 69: 319-22
6. Garcia P, Yrivarren JR, 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: 19-24
7. Hamilton PK. The bone marrow in brucellosis. *Am Clin Pathol* 1954; 24: 580-7
8. Crosby E, Llosa L, Quesada MM, Carrillo C, Gotuzzo E. Hematologic changes in brucellosis. *J Infect Dis* 1984; 150: 419-24
9. Zuazu A, Duran N, Julia N. Cytophagocytosis in brucellosis. *N Engl J Med* 1979; 301: 1185-6
10. Moreno SM, Guzman OS, de Quiros JB, Cejudo DR, Casas CB. Pancytopenia due to hemophagocytosis in patients with brucellosis: a report of four cases. *J Infect Dis* 1983; 147: 445-9