

BİR OLGU NEDENİYLE BRUSELLOZDA KEMİK İLİĞİ TUTULUMU

Dr. Nilgün ERTEN*, Dr. Şükrü PALANDUZ*, Dr. A. Bilge SÖZEN*, Dr. Murat VARLI*, Dr. Mehmet AĞAN**, Dr. Cemil TAŞÇIOĞLU*

ÖZET: Ateş, bel ağrısı, kilo kaybı ile başvuran 70 yaşında erkek hastada pansitopeni ve karaciğer enzimlerinde yükseklik saptandı. Kemik iliği biopsisinde granülatöz lezyonlar tespit edildi. Serolojik olarak bruselloz tanısı kondu, hemokültürde brucella üredi. Streptomisin ve doksisisiklin tedavisi ile hasta tamamen düzeldi. Pansitopeniye neden olan kemik iliği lezyonları arasında, brusellozun granülatöz lezyonları da hatırlanmalıdır.

ANAHTAR KELİMELEER: Bruselloz, pansitopeni, granülatöz lezyon.

SUMMARY: A CASE OF BRUCELOSIS WITH BONE MARROW INVOLVEMENT: A male patient had been admitted to the hospital because of fever, low back pain, and weight loss. Peripheral blood reveals pancytopenia and liver enzymes were elevated. On the bone marrow biopsy, granulomatous lesions had been detected. The diagnosis had been established as brucellosis via serological tests. Cultures of blood were positive. Following streptomycin and doxycycline treatment, the patient had been recovered completely. As a result, granulomatous lesions of brucellosis in the bone marrow should be considered among the reasons of pancytopenia.

KEY WORDS: Brucellosis, pancytopenia, granulomatous lesion.

GİRİŞ

Brusellozlu hastalarda hematolojik belirtiler genellikle ön planda yer almazlar. Bununla birlikte bu hastalarda anemi, lökopeni, lenfositöz, trombositopeni, pansitopeni, eritrosit sedimentasyon hızı 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). Buna karşılık retiküloendotelial sistemin en büyük organı olan karaciğer hemen her zaman tutulur (3). Konstitüsyonel semptomların ön planda olduğu, serolojik olarak ve hemokültürde üretilerek bruselloz tanısı konulan bir hastamızda kemik iliğinde granülatöz tutulum saptanmıştır. Karaciğer enzimlerinin de yüksek olmasından dolayı, beraberinde karaciğer tutulumu da düşünülmektedir. Ülkemizde halen önemli bir toplum sağlığı sorunu olmaya devam eden brusellozda, kemik iliği tutulumunun nadir rastlanması nedeniyle bu olguyu sunmaktayız.

OLGU

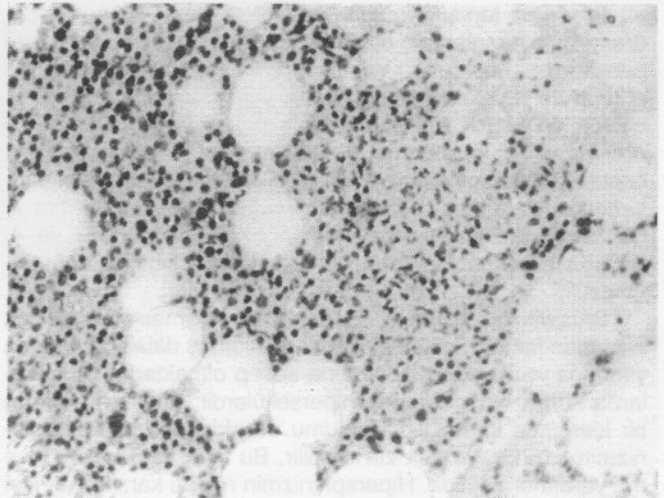
Yetmiş yaşında erkek hasta halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, bel ağrısı, gece terlemesi şikayetleriyle başvurdu. Aralık 1996'da iştahsızlık, halsizlikle birlikte belinde istirahat eden ve geceleri de devam eden ağrılar başlamış. Bu yakınmaları izleyerek geceleri aşırı terleme ve titremeyle yükselen ateşleri olmuş. İki aylık sürede 7-8 kg kaybetmiş. Bu şikayetlerle başvurduğu hastanede hepatosplenomegali, anemi trombositopeni saptanan hasta hastanemize sevk edilmiş. Hasta Erzincan'lı olup çiftçilik yapmaktaydı.

Muayenesinde zayıf olup, aksiller ateşi 39.5 °C idi. Hasta soluk görünüşlüydü, akciğer bazallerinde krepitan raller alınıyordu. Sağda kot yayını 4-5 cm geçen ağrısız, sert hepatomegali, solda kot yayını 3 cm geçen, orta sertlikte splenomegali mevcuttu. Lökosit 2700/mm³, lenfosit 600/mm³, granülosit 1900/mm³, hemoglobin 9.4 g/dl, hematokrit %28.5, ortalama eritrosit hacmi 82 fl, trombosit 100.00/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 58 mm/sa idi. Alkalen fosfataz

253 U/L, AST 67 U/L, ALT 68 U/L, LDH 226 U/L, g-GT 202 U/L, bulundu. Wright testi 1/320 titrede (+++) idi. Periferik yayma normal olarak değerlendirildi. Kemik iliği aspirasyonunda eritroid ve myeloid seri elemanları normal olup, megakaryositlerde artış görüldü. Kemik iliği biyopsisinde fokal hafif sayıca artış gösteren megakaryositler, matürasyonlu eritroid ve granülositik seri hücreleri, bazıları paratrabeküler, bazıları intertrabeküler yer yer lenfositlerden oluşmuş, histiyositik mikrogranülomlar içeren normosellüler ilik dokusu tespit edildi (Resim 1,2). Kemik iliği kültürü ve hemokültür alındı. Hemokültürde brucella spp. üredi. Trombositopenik olması nedeniyle karaciğer biopsisi alınmadı.

Hastada pansitopeni, kemik iliğinde mikrogranülomlar görülmesi ve karaciğer enzimlerinin yüksek olması nedeniyle bruselloza bağlı kemik iliği ve karaciğer tutulumu düşünüldü. Hastanın 3 hafta streptomisin 1g/g, 6 hafta doksisisiklin 200 mg/g tedavisi almasına karar verildi.

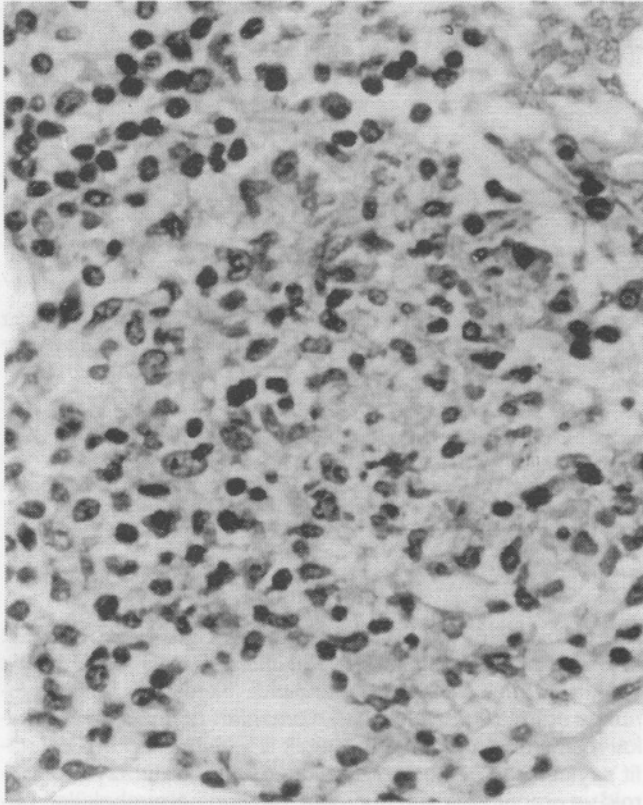
Tedavi sonrası, 5. gün kısa süreli ateş yükselmesi dışında ateşi normal seyretti. Hastanın gece terlemeleri ve iştahsızlığı azalmaya başladı. Tedavinin 2. haftasında lökosit



Resim 1. Normosellüler görünümdeki ilikte, epitelioid histiyositlerden oluşan granülatöz odak (H.E x310).

* İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

** İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı



Resim 2. Epiteloid histiyositlerden oluşan granümatöz odak (H.E x500).

2400/mm³, lenfosit 900/mm³, granülosit 1400/mm³, hemoglobin 9.3 g/dl, hematokrit %28, trombosit 136000/mm³, alkalen fosfataz 128 U/L, AST 28 U/L, ALT 32 U/L, LDH 194 U/L, g-GT 100 U/L idi. Dördüncü haftada ise lökosit 5000/mm³, hemoglobin 11 g/dl, hematokrit %33, trombosit 179000/mm³, alkalen fosfataz 109 U/L, AST 26 U/L, ALT 33 U/L, g-GT 67 U/L bulundu. Hepatosplenomegali kaybolmuştu, radyografik tetkikler sonucu lomber spondilartiritte bağlı olduğu düşünülen bel ağrısı dışında şikayeti yoktu.

TARTIŞMA

Bruselloz tanısı serolojik ve hemokültürde *Brusella* spp. üremesi ile kanıtlanmış olan hastada hepatosplenomegali ve pansitopeni mevcuttu. Yapılan kemik iliği aspirasyonunda eritroid ve myeloid serinin normal megakaryositlerin artmış olması ve kemik iliği biyopsisinin mikrogranülomlar içeren normosellüler karakterde olması nedeniyle pansitopeninin öncelikle hipersplenizme bağlı olduğu, ancak kemik iliği tutulumunun da katkısı olduğu düşünüldü. Ancak tedavinin 2. haftasında karaciğer enzimlerinin normale dönmesi ve 4. haftada hepatosplenomegalinin kaybolması tanıyı doğruluyordu.

Brusellozda periferik sitopenilerin oluşmasında en çok suçlanan faktör hipersplenizmdir. Büyümüş dalak, hücrelerin yıkımına ve daakta tutulmasına sebep olmaktadır. Bu vakalarda kemik iliği genellikle hipersellülerdir, 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 düzelir (1).

Brusellozda kemik iliği genellikle normosellülerdir. Ancak hipo veya hipersellüler de olabilir. Hastalığın tanımlandığı ilk yıllarda Eyre (1908) brusellozlu hastaların uzun kemik ve kostalarının medullalarında bakteriler bulunduğunu göstermiştir. İlk kez 1932'de Wohlwill brusellozlu hastaların kemik iliğinde epiteloid nodüllerin varlığını göstermiştir. Daha sonra pek çok araştırmacı (Meyer 1943, Fisher 1951, Sundberg ve Spink 1952) kemik iliklerinde granülomları göstermiştir. 1954'te Hamiltonun yaptığı bir çalışmada 18 brusellozlu hastanın 17'sinde kemik iliğinde granülomlara rastlanmıştır (4). Granülomlar epiteloid hücreler, retikulum hücreleri, glikoprotein yapıda ince fibrillerden ve lipid birikimlerden 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.

Crosby ve ark. tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, 38 brusellozlu hastanın %74'ünde anemi, %45'inde lökopeni, %39.5'inde trombositopeni ve 9 hastada (%23) pansitopeni bulunmuştur. Bu hastaların %7'sinde splenomegali olduğu bildirilmiştir (5).

Garcia ve ark., 35 brusellozlu hastanın %28'inde kemik iliğinde granülom saptadıklarını bildirmişlerdir; granülomlar ile hastalığın şiddeti arasında bir ilişki olmadığını ileri sürmektedirler (6).

Brusellozlarda konstitüsyonel semptomlar fizik muayene bulgularındaki anormalliklere nazaran daha belirgindir. Ateş %95 hastada sıklıkla 39 °C'yi aşar, üşüme, titreme, gece terlemesi, iştahsızlık, halsizlik, miyalji ve kilo kaybı görülür. Splenomegali vakaların 920-40'ında görülürken hepatomegali daha seyrekir. Hemokültür subakut brusellozlu vakaların %20-40'ında pozitifdir. Pansitopeni subakut veya akut brusellozlu hastalarda genellikle hipersplenizme bağlı görülür (7). Karaciğer biyopsisi örneklerinde nonkazeifiye granülomlar görülebilir fakat karaciğer doku kültürleri genellikle negatiftir.

Ülkemizde halen toplum sağlığı açısından önemli bir sorun olarak duran bruselloz, zengin ve değişik sistemleri etkileyen semptomatolojisi ile zaman zaman tanıda güçlüklerle yol açmaktadır. Sunulan olgunun da gösterdiği gibi, pansitopenisi olan hastalarda bruselloza bağlı kemik iliği tutulumu da akla gelmelidir.

KAYNAKLAR

1. Madkour MM: Haematological disorders in brucellosis. In: Madkour MM, ed. Brucellosis. London: Butterworths, 1989: 189-196.
2. Schirger A, Nichols DR, Martin WJ, Wellman WE, Werd WA: Brucellosis: Experiences with 224 patients. Ann Intern Med 1960; 52: 827-837.
3. Young EJ: Infectious diseases and their etiologic ants. Brucella species. Chapter 205: 2053-2060.
4. Hamilton PK: The bone marrow in brucellosis. Am J Clin Pathol 1954;24:580-587.
5. Crosby E, Llosa L, Miro Quessada M, Carillo C, Grotuzzo E: Haematological changes in brucellosis. J Infect Dis 1984;150:419-424.
6. Garcia P, Yrivarren JR, Argumans C, Crosby E, Carillo C, Grotuzzo E: Evaluation of the bone marrow in patients with brucellosis. Clinico-pathological correlation. Infect. Microbiol Clin 1990;8:19-24.
7. John KS Chia, Charles A. Kennedy an Maria A. Ponsillo: Fever, hepatosplenomegaly and pancytopenia in a 39 year-old hispanic woman. Reviews of Infect Dis 1990; 12: 636-643.