

# İmmün Trombositopenik Purpura Etiyolojisinde Bruselloz

## *Brucellosis in Etiology of Immune Thrombocytopenic Purpura*

Tuğba KANDEMİR GÜLMEZ<sup>1</sup>, Hüsnü MARAŞLI<sup>1</sup>, Büşra SEĞMEN<sup>1</sup>, Zübeyde DİNÇER<sup>1</sup>,  
Can ACIPAYAM<sup>2</sup>, Mehmet DAVUTOĞLU<sup>3</sup>, Esra KAYA<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Ar.Gör.Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

<sup>2</sup> Doç.Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

<sup>3</sup> Prof.Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

<sup>4</sup> Ar.Gör.Dr. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KAHRAMANMARAŞ

### Özet

Çocuklarda akut başlangıçlı trombositopeni-nin en sık nedeni immün trombositopenik purpuradır (ITP). Brusellozda görülen hematolojik komplikasyonlar hafif anemi, lökopeni, bazende ciddi trombositopeni ile seyredebilir. Bruselloz ve ITP birlikteliği nadir olarak görülmektedir. Biz burada diş eti kanaması şikayetiyle başvuran olguda Bruselloza sekonder ciddi ITP geliştiğini vurgulamaya çalıştık.

Daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan 15 yaşında erkek hasta çocuk acil polikliniğine dişeti kanaması şikayetiyle başvurdu. Fizik muayenede sağ üst molar diş etrafından aktif kanaması, tüm vücutta peteşi, purpura mevcuttu. Hastanın, hepatosplenomegali ve lenfadenopatisi yoktu. Tetkiklerinde beyaz küre sayısı: 8140 /mm<sup>3</sup>, HGB :11,7 g/dL HCT:35,6 trombosit sayısı: 2000 /mm<sup>3</sup>, AST: 104 U/L, ALT : 167 U/L ve Direkt Coombs testi nega-tif olan hastanın kemik iliği aspirasyonu ITP ile uyumlu olarak değerlendirildi. Hastanın trombositopeni etyolojisine yönelik yapılan tetkiklerinde brucella pozitif saptandı. Hastaya Bruselloz tedavisi başlandı. Trombosit aferez süspansiyonu almasına rağmen trombosit sayısı yükselmemesi nedeniyle hastanın trombositopenisi buselloza bağlı ITP şeklinde yorumlandı ve intravenöz immunoglobulin (IVIG) tedavisi verildi. Bruselloz ve IVIG tedavisinin 3. gününde sonra trombosit sayısı yükseldi ve karaciğer enzimleri düştü.

Bruselloz sistemik otoimmün yanıtı tetikler ve buna bağlı olarak da otoimmun trombositopeni gelişir. Bruselloz trombositopeninin bilinen nedenleri arasında olup, bizim sunmuş olduğumuz olguda trombosit aferez süspansiyonları ile trombositopeninin düzelme-mesi ve IVIG sonrası anlamlı yanıt alınması bruselloza bağlı olarak gelişen immun trombositopeniyi destekler niteliktedir.

**Anahtar Kelimeler:** Bruselloz, immün trombositopenik purpura, intravenöz immunoglobulin (IVIG)

### Abstract

The most common cause of acute onset thrombocytopenia in children is immuno-thrombocytopenic purpura (ITP). Hematologic complications seen in brucellosis may be associated with mild anemia, leukopenia, occasional severe thrombocytopenia. The association of brucellosis and ITP is rarely seen. We tried to emphasize that in the case of gingival bleeding, severe thrombocytopenia secondary to brucellosis developed.

A 15-year-old male patient with no previous known illness was admitted to the pediatric emergency clinic with the complaint of gum bleeding. There was no active hepatosplenomegaly and lymphadenopathy in the patient with petechia, purpura all over the body on physical examination. The number of white blood cells in the test was 8140 / mm<sup>3</sup>, HGB 11,7 g / dL, hematocrit 35,6 platelets 2000 / mm<sup>3</sup>, AST 104 U / L, ALT 167 U / L. and direct coombs test negative. Bone marrow aspiration was assessed as normal bone marrow aspiration with immuno-thrombocytopenic purpura (ITP). Brucella was positive in the examination of the patient for etiology of thrombocytopenia. The patient's brucella treatment was started. The thrombocytopenia of the patient was interpreted as brucellosis-associated ITP due to the fact that thrombocyte count did not rise despite the thrombocyte apheresis suspension and IVIG was given to patient. Three days after brucellosis and IVIG treatment platelet count increased and liver function tests decreased.

Studies have shown that brucella infection triggered a systemic autoimmune response resulting in autoimmune thrombocytopenia. Brucellosis is among the known causes of thrombocytopenia. Thrombocytopenia has not improved with thrombocyte apheresis suspensions in the present case. Significant response was obtained after IVIG, which supports the immunostimulation of thrombocytopenia due to brucellosis.

**Key Words:** Brucellosis, immun thrombocytopenic purpura, intravenous immunoglobulin (IVIG)

### GİRİŞ

Brusellozis gram negatif basiller tarafından oluşturulan hayvanların bulaşıcı bir hastalığıdır. Brusellozis özellikle Akdeniz bölgesinde ve orta doğuda olduğu gibi Türkiye de de mevcudiyet gösteren önemli bir sağlık sorunudur (1). Brusella enfeksiyonunda fulminant dissemine intravasküler koagülopatiden hassas hemostatik değişikliklere uzanan hematolojik

anormallikler rapor edilmiştir. Anemi, lökopeni yaygın olarak görülen hematolojik anormalliklerdendir. Bruselloziste immün trombositopenide görülebilir (2). İmmün trombositopenik purpura trombositopeniyle karakterize kompleks bir otoimmün hastalıktır. Antikor aracılı ve / veya T hücre aracılıklı trombosit yıkımının ITP de anahtar rolü olmasına rağmen, ITP patogenezi henüz netlik kazanmamıştır (3).

Bizim vakamızda diş eti kanaması, burun

**İletişim:** Doç. Dr. Can ACIPAYAM, KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, Kahramanmaraş

**Tel** : 0505 741 38 71

**E-Posta** : cacipayam@hotmail.com

**Geliş Tarihi** : 14.09.2017

**Kabul Tarihi** : 01.11.2017

**DOI:** 10.17517/ksutfd.338264

kanaması, vücutta yaygın döküntü şikayetiyle başvurup brusellaya bağlı ITP tanısı almıştır. Biz burada trombositopeni etiolojisinde brusellanın göz önünde bulundurulması gerektiğini vurgulamaya çalıştık.

### OLGU SUNUMU

Daha önceden bilinen bir hastalığı olmayan 15 yaşındaki erkek hasta çocuk acil polikliniğine dişeti kanaması, burun kanaması, vücutta yaygın döküntü, baş ağrısı şikayetiyle başvurdu. Hastanın son 3-4 gündür olan baş ağrısı olduğu, bel ağrısı, ateş ve miyalji gibi bruselloz düşündürülen spesifik semptomları olmadığı öğrenildi. Hastanın ilk değerlendirmesinde genel durumu iyi, bilinci açıktı. Vital bulgularında ateş 36,8°C, solunum 24/dk, nabız 112/dk, tansiyonu 110/60 mm Hg idi. Hastanın fizik muayenesinde sağ üst molar diş etrafında aktif kanama, ağız mukozası ve dilde hemorajik büller vardı. Özellikle alt ekstremitelerde olmak üzere vücutta yaygın peteşi, purpura tarzı döküntüler vardı. Hastanın alt ve üst ekstremitelerinde 2x2 cm lik ekimozlar mevcuttu. Hastanın hepatosplenomegalisi ve lenfadenopatisi yoktu.

Hastanın geliş tetkiklerinde ALT 167 U/L, AST 104 U/L, BUN 13 mg/dL, Kreatinin 0,57 mg/dL, Beyaz küre sayısı 8140 /mm<sup>3</sup>, HGB 11,7 g/dL, HCT % 35,6 ve trombosit sayısı 2000 /mm<sup>3</sup>, direkt coombs testi negatif, aPTT 32,3 sn, PT 13 sn ve INR 1.12 olarak geldi. Hastaya yapılan periferik yayma değerlendirilmesinde trombosit görülmedi. Hasta dişeti kanaması ile başvurmuş olup bruselloz ön tanılarda olmadığı için ve takiplerinde dişeti kanamasının durmaması nedeniyle hastaya trombosit aferez süspansiyonu iki kez verildi. Trombosit aferez süspansiyonları ile trombosit sayısının yükselmemesi üzerine hastada ITP olabileceği düşünülmüştür. Hastaya kemik iliği aspirasyonu yapıldı, E/M oranı normal yapı ve oranda, megakaryositler yeterli sayıda gözlemlendi. Blastik aktivasyona rastlanmadı. Diseritropoezis, dismyelopoezis, leishmania ve hemofagositik hücre görülmedi ve ITP ile uyumu kemik iliği olarak değerlendirildi. Trombositleri yükselmeyen hastaya ITP tanısıyla 1 doz 0,5 gr/kg/doz intravenöz immünglobulin (IVIG) verildi. Bu arada bakılan tetkiklerinde brucella spot testi pozitif çıkan hastanın immünocapture aglütinasyon (BRUCELLA CAPT) testi ise 1/320 bulunması üzerine hastanın kan kültürü mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Hastanın gönderilen kan kültürünün gram boyaması, koyun kanlı agara, çikolatamsı agara ve EMB besi yerine ekimleri yapıldı. Besiyerleri aerop ortamda 37 °C de 24 saat bekletildi. Gram boyamasında gram negatif kokobasiller görüldü. Koyun kanlı agarda küçük, yuvarlak, kabarık koloniler üredi. Üreyen bu kolonilerin identifikasyonu MALDI-TOF-MS (SHIMADZU Germany Ltd., Duisburg, Germany) ile Brusella Melitensis olarak saptandı. Hastaya bruselloz tedavisi (doksisisiklin ve rifampisin) başlandı. Tek doz intravenöz immünglobulin ve bruselloz tedavisinin 3. günü tam kan sayımında trombosit sayısı 127000/ mm<sup>3</sup>, AST 43 U/L ve ALT 59 U/L saptandı. Hasta bruselloz tedavisini 6 haftaya tamamlaması önerisiyle taburcu edildi. Hastanın hastanede yatışı sırasında erkek kardeşide karaciğer enzimleri yüksekliği etyolojisi için yatırılmış ve bruselloz tanısı aldı. Poliklinik kontrolünde annesinde de bruselloz saptandığı öğrenildi. Hastanın taburcu sonrası tam kan sayımı kontrolünde trombosit

sayısı 228000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu.

### TARTIŞMA

Bruselloz hayvanlardan insanlara geçen bir hastalıktır. Brusellozda ateş en sık saptanan bulgudur. Ondülan ateş saptanabilir. Kemik ve eklem tutulumu sıktır. Brusellozda birçok sistem tutulabilir. Bunlardan biride hematolojik sistem tutulumu olup lökopeni, anemi, trombositopeni ve lökositoz görülebilir. En sık tutulan organlardan biride karaciğer olup laboratuvar tetkiklerinde karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik saptanabilir (4). İmmün trombositopenik purpura (ITP), immün aracılı hemorajik bir hastalıktır. İmmün trombositopenik purpura da ilk semptom öncelikle kanamadır. Hemogramda normal hemoglobin ve beyaz küre sayısı ile birlikte trombositopeni saptanır. Hastalığın tedavisinde glukokortikoidler kullanılmaktadır. Ayrıca immünglobulinler, splenektomi, dalak embolizasyonu ve immünsüpresif tedavide uygulanan tedavilerdendir (5).

Özen ve ark. (6) yaptığı çalışmada 3 olgu ITP tanısıyla takip edilirken hastalarda brusella olduğu tespit edilmiş. Üç hastayada kemik iliği aspirasyonu yapılmış. İlk olgu 16 yaşında erkek hasta kemik iliği aspirasyonunu takiben hastaya metilprednizolon tedavisi başlanmış. Brusella tespit edilince hastaya trimetoprim sulfometaksazol ve rifampisin başlanmış. İkinci olgu 11 buçuk yaşında kız hasta hastanın kemik iliği aspirasyonu yapıldıktan sonra hastaya metilprednizolon başlanmış. Brusella tespit edilince hastanın steroid tedavisi kesilip hastaya rifampisin, doksisisiklin başlanmış. İki gün 1gr/kg/günden IVIG verilmiş. Üçüncü olgu 11 yaşında erkek hasta kemik iliği aspirasyonu yapılmış. Hasta ITP olarak değerlendirilmiş. Hastaya IVIG 1gr/kg/gün olarak iki gün verilmiş. Hastanın kontrol tetkiklerinde brusella saptanınca hastaya rifampisin ve doksisisiklin başlanmış. Özen ve ark.'nın (6) olgularında farklı tedavi yöntemleri uygulanmış. Ancak tek başına ITP ye yönelik tedavi hastaların kliniklerinde anlamlı gelişme sağlamamış. Özen ve ark.'nın (6) yaptığı çalışmada bir diğer vurgulanan nokta şu; eğer ciddi trombositopenisi tespit edilen bir hasta olursa acil müdahalede, hematoloji konsültasyonu mevcut olmadığı durumlarda hastaya IVIG tedavisinin başlanmasının en iyi seçenek olduğudur. IVIG tedavisinin kemik iliği üzerinde steroidler gibi baskılanmaya sebep olmayışı IVIG tedavisinin farkının sebebidir (6).

Tunccan ve ark.'nın (1) yaptığı çalışmada 75 yaşında erkek hastanın yapılan muayene ve tetkikler neticesinde trombositopenisi ve bruselloz tespit edilmiş. Hastanın bruselloz tedavisine rağmen dirençli trombositopenisi olması nedeniyle hastaya kemik iliği aspirasyonu yapılmış ve ITP bulguları elde edilmiş. Hastanın bruselloz tedavisine kortikosteroid eklenmiş. Hastanın plateletlerinde anlamlı artış gözlenmiş. Pappas ve ark.'nın (7) yaptığı çalışmadaki 85 yaşındaki olguda da trombositopenisi etyolojisinde brusella saptanmış. Hastaya doksisisiklin, streptomisin ve prednizolon tedavisi verilmiş ve tedaviye yanıtının iyi olduğu gözlenmiş.

Bizim vakamızda da hastanın ilk etapta trombositopenisi düzeltilmeye çalışıldı. Hastamıza trombosit aferezi transfüzyonu vermemize rağmen hastanın kliniğinde ve laboratuvar parametrelerinde anlamlı düzelleme saptanmadı. Hastanın kemik iliği

aspirasyonunda ITP ile uyumlu bulgular olması ve tetkik sonucunda bruselloz saptanması bizim bruselloz sekonder ITP tanısını düşünmemize neden oldu. Özen ve ark. 'nın (6) yaptığı çalışmada da değinildiği üzere bruselloz sekonder ITP tedavisinde IVIG tedavisi daha uygun görüldüğü için hastaya IVIG verildi. Hastamızda ITP'ye yönelik aldığı tedavi ve bruselloz tedavisiyle hem laboratuvar parametreleri olarak hem de klinik olarak anlamlı iyileşme izlendi. Literatürdeki diğer çalışmalarda da tek başına bruselloz tedavisi yetersiz kaldığı düşünüldüğünde, bruselloz sekonder ITP tanısını koyduğumuz hastaların tedavisinin bir bütün olarak ele alınması gerektiği ortaya çıkmaktadır.

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Guzel Tunccan O, Dizbay M, Senol E, Aki Z, Ozdemir K. Isolated severe immune thrombocytopenia due to acute brucellosis. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014; 30 (Suppl 1): 27-9.
2. Sevinc A, Buyukberber N, Camci C, Buyukberber S, Karsligil T. Thrombocytopenia in brucellosis: case report and literature review. *J Natl Med Assoc* 2005; 97: 290-3.
3. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med* 2017; 6 (2).
4. Öncel S. Brucella Infections: Assessment and Management. *J Health Sci KOU* 2016; 2: 25-30.
5. Wu X, Wang L, Sun L, Li T, Ran X. Analysis of clinical effects and mechanism of recombinant human interleukin-11 with glucocorticoids for treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Exp Ther Med* 2017; 13: 519-522.
6. Özen M, Özgen Ü, Güngör S. Management of Brucella-Induced Thrombocytopenic Purpura. *J Pediatr Inf* 2009; 3: 83-5.
7. Pappas G, Kitsanou M, Christou L, Tsianos E. Immune thrombocytopenia attributed to brucellosis and other mechanisms of Brucella-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 2004; 75: 139-41.