

# Brusellozisin Tetiklediği Hereditör Sferositoz: Folik Asit Eksikliği, Hemolitik ve Megaloblastik Kriz

## Hereditary Spherocytosis Triggered by Brucellosis: Folic Acid Deficiency with Hemolytic and Megaloblastic Crisis

Zafer BIÇAKCI

Kafkas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematolojisi, Kars, Türkiye



### ÖZET

Hereditör sferositoz kalıtsal hemolitik anemiler içinde en sık görülen hemolitik anemi nedenidir. Hereditör sferositozu olan hastalarda nonspesifik enfeksiyonların (çoğunlukla viral) tetiklemesi ile hemolizin artması sonucu var olan anemi, sarılık ve splenomegali artar. Brusellozu olan hastalarda da anemi, sarılık ve splenomegali gelişebilir. Aynı klinik belirti ve bulguları gösteren hereditör sferositoz ve brusellozis birbiri ile karışabilir. Bu nedenle brusellozun tetiklediğini düşündüğümüz, hereditör sferositoz komplikasyonu (folik asit eksikliği, hemolitik ve megaloblastik kriz) gelişen bir hasta sunulmuştur. On altı yaşında erkek hastada baş ağrısı, terleme, solukluk, sarılık ve splenomegali vardı. Lökosit 7600/µL, Hb 11 g/dL, Hct % 27.1, trombosit 215.000 µ/L, MCV 92.2 fL, RDW %18.3, MHC 37.3pg, MHCH 40.7 g/dL retikülosit %8 (düzeltilmiş retikülosit %5)'di. Periferik yaymada çok sayıda makrosit ve mikrosferositler gözlemlendi. Haptogloblin ve folik asit düzeylerinde düşüklük, total bilirubin ve LDH düzeylerinde yükseklik, osmotik fragilitede artış tespit edildi. Brusella tüp aglütinasyonu 1/320 olarak bulundu. Hastaya folik asit, rifampisin ve doksitetrasiklin başlandı. Tedavi sonrası şikayetleri kaybolan, dalak boyutları küçülen hastanın folik asit düzeyi normale döndü.

Hereditör sferositoz belirti ve bulguları daha çok nonspesifik (viral) enfeksiyonların tetiklemesi ile açık hale gelmektedir. Özellikle brusellozisin endemik olduğu bölgelerde (folik asit düşüklüğü, anemisi ve splenomegalisi bulunan hastalarda), hereditör sferositozun spesifik bir tetikleyicisi olarak brusellozis de akla getirilmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Anemi, Brusellozis, Folik asit, Hereditör, Sarılık, Sferositoz, Splenomegali

### ABSTRACT

Hereditary spherocytosis is the most common hereditary hemolytic anemia. Anemia, jaundice and splenomegaly develop in hereditary spherocytosis patients as a result of the increased hemolysis following the triggering action of non-specific infections (mostly viral). Anemia, jaundice and splenomegaly may develop in patients with brucellosis as well. Hereditary spherocytosis can be confused with brucellosis as both have the same clinical signs and symptoms. We present a patient who developed hereditary hereditary spherocytosis (folic acid deficiency with hemolytic and megaloblastic crisis) that we believe was triggered by brucellosis. A 16-year-old patient presented with headache, sweating, pallor, jaundice and splenomegaly. Laboratory tests revealed a leukocyte count of 7600/µL, Hb 11 g/dL, Hct 27.1%, platelets 215,000 µ/L, MCV 92.2 fL, RDW 18.3%, MHC 37.3 pg, MHCH 40.7 g/dL, and reticulocytes 8% (corrected reticulocytes 5%). Peripheral blood smear showed a large number of macrocytes and micro-spherocytes. There was a decrease in haptoglobin and folic acid, increase in total bilirubin and LDH and increase in osmotic fragility. Brucella tube agglutination was 1/320. The patient was started folic acid, rifampicin and doxytetracycline. The symptoms disappeared, spleen dimensions regressed and the folic acid level returned to normal with treatment.

In conclusion, the symptoms and signs of hereditary spherocytosis can become prominent with a triggering non-specific infection (viral). Brucellosis should also be considered a specific trigger of hereditary spherocytosis (in patients with anemia, splenomegaly and low folic acid), especially in areas where brucellosis is endemic.

**Key Words:** Anemia, Brucellosis, Folic acid, Hereditary, Jaundice, Spherocytosis, Splenomegaly

## GİRİŞ

Herediter sferositoz, hücre zarı proteinlerinin kalıtsal hasarı nedeniyle, eritrositlerin morfolojik olarak bikonkav ve santral solukluğu olan disk şekilli hücrelerden, santral solukluğu olmayan küre şeklinde (sferosit) hücrelere dönüşmeleri ile hemolize yatkınlığın artması sonucu anemi, sarılık ve dalak büyüklüğü gelişmesiyle seyreden bir hastalıktır. Herediter sferositozda altta yatan membran patolojisi çok çeşitli olduğundan klinik ve laboratuvar bulguları da değişkendir. Aneminin çok hafif olduğu veya kemik iliği tarafından tamamen kompanze edildiği olgular, çoğu kez tanı almazlar, bazen de ileri yaşlarda enfeksiyona bağlı hemolitik kriz, aplastik kriz veya safra taşları ortaya çıkarsa tanı alırlar (1). Bruselloz; brucella cinsi fakültatif hücre içi gram-negatif bakterilerin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. İnsanlara genellikle pastörize edilmemiş süt ürünleri tüketilmesi, hastalıklı hayvanların salgıları veya kanlarının doğrudan teması yoluyla bulaşır. Bruselloz, tüm dünyada ve özellikle gelişmekte olan ülkelerde son derece önemli bir hastalıktır. Bu hastalık yüksek ateş, gece terlemesi, eklem ağrısı, splenomegali ve anemi gibi belirti ve bulgularla seyredebilir (2). Bruselloz, başta splenomegali ve anemiye neden olması bakımından herediter sferositoz ile sıklıkla karışabilir. Literatüre göre herediter sferositoz belirti ve bulguları daha çok nonspesifik (viral) enfeksiyonların tetiklenmesiyle açık hale gelir (1). Brusellozisin herediter sferositozu tetiklediğine dair bir olguya rastlanmamıştır. Bu nedenle; brusellozun tetiklediğini düşündüğümüz herediter sferositoz komplikasyonu (folik asit eksikliği, hemolitik ve megaloblastik kriz) gelişen bir olgu sunulmuştur.

## OLGU SUNUMU

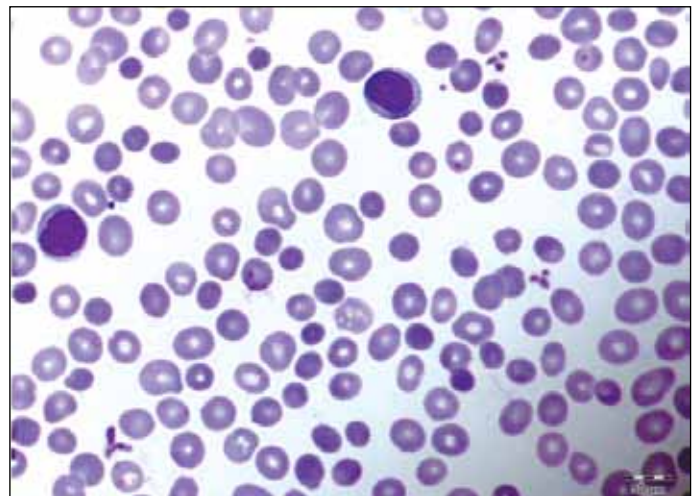
Bölümümüze ilk defa başvuran on altı yaşında erkek hastada baş ağrısı, terleme, solukluk ve sarılık vardı. Dalak kosta yayı altında 2-3cm büyüklüğünde ele geliyordu. Batın ultrasonografi (USG)sinde dalak (boyutu 16 cm) normalden büyük olarak ölçüldü. Safra kesesinde taş yoktu. Laboratuvar incelemelerinde lökosit 7600/ $\mu$ L, Hb 11 g/dL, Hct % 27.1, trombosit 215.000/ $\mu$ L, MCV 92.2 fL, RDW %18.3, MHC 37.3pg, MHCH 40.7 g/dL, retikülosit %8 (düzeltilmiş retikülosit %5), periferik yaymada %54 nötrofil, %40 lenfosit, %6 monosit, trombositler yeterli, çok sayıda makrosit ve mikrosferositler mevcuttu (Şekil 1). Osmotik frajilite artış gözlemlendi. Haptogloblin <6 mg (normal: 30-200), direkt Coombs (-), hemoglobin elektroforezi normal, brusella tüp aglütinasyonu 1/320, total bilirubin (TB) 5.2 mg/dL, direkt bilirubin (DB) 0.32 mg/dL, ALP 231 U/L (40-150), LDH 419 U/L (125-243), folik asit 1.97 ng/ml (3-17), vitamin B12 303 pg/mL (193-982), ferritin 103 ng/mL (28-365) olarak tespit edildi. HBsAg (-), antiHBs (-), anti HIV, anti HCV, anti HAV, CMV, Rubella, Toxoplazma serolojisi negatif olarak geldi. Hastaya folik asit, rifampisin + doksitetrasiklin başlandı ve bu tedavi ile folik asit düzeyi normale döndü (16 ng/ml). Brusella tedavisi sonrası brusella aglütinasyonu negatif olarak geldi. Batın USG'de dalak

boyutları (13 cm) geriledi. Sonraki izleminde herhangi bir şikayeti olmayan hasta halen polikliniğimizde takip edilmektedir.

## TARTIŞMA

Herediter sferositoz kalıtsal hemolitik anemiler içinde en sık görülenidir. Görülme sıklığı Kuzey Avrupa ülkelerinde en sık (1/2000-25000), tüm toplumlarda 1/5000 civarındadır. Diğer hemolitik hastalığı olan hastalara benzer şekilde (orak hücreli anemi gibi) herediter sferositozlu hastalarda potansiyel krizlerin pek çoğu ile karşı karşıya kalır. Bunlar; hemolitik, aplastik ve megaloblastik krizlerdir (1).

Hemolitik krizler, herediter sferositozda muhtemel krizlerin en sık görülen formudur ve özellikle altı yaşından küçük hastalarda genellikle viral enfeksiyonlar ile birlikte görülür. Hemolitik krizler sarılık, splenomegali, anemi ve retikülositozda hafif geçici bir artma ile karakterizedir. Tıbbi girişim genellikle gerekli değildir. Bu hastalardan bazıları aslında aplastik krizin düzelme fazında olabilir. Ciddi hemolitik krizler nadiren oluşur. Karakteristik görünüme sarılık, anemi, kusma, karın ağrısı ve hassas splenomegali dahildir. Bu hastalar hastaneye yatırılmayı, eritrosit transfüzyonunu ve dikkatli takibi gerektirir (1). Hastamızda sarılık, anemi, retikülositoz, haptogloblin düşüklüğü ve splenomegali vardı. Hemolitik krizler özellikle altı yaşından küçük hastalarda genellikle viral enfeksiyonlar ile birlikte görülmesine rağmen hastamız 16 yaşında brusellozisi olan bir erkek hastaydı. Brusella cinsi mikroorganizmalar makrofajlar tarafından fagosite edilerek intraselüler enfeksiyona neden olur. Makrofaj ve dendritik hücreler pek çok mikroorganizmaya cevaben interlökin-12 (IL-12) üretir. Sekrete edilen IL-12, interferon gamma (INF-  $\gamma$ ) üretmek için NK ve T hücrelerini stimüle eder. INF-  $\gamma$ , daha sonra fagosite edilen mikroorganizmaları öldürmek için makrofajları aktive eder (3). Mikroorganizmanın öldürülmesi gerçekleşmezse sitokin uyarımı artarak devam eder. Artan sitokin uyarımı ve salgılanması, daha fazla makrofaj aktivasyonuna neden olur. Artan makrofaj



Şekil 1: Periferik yaymada mikrosferosit ve makrosit görünümü.

aktivasyonu da eritrofagositoz yaparak hemolitik krizin daha da artmasına katkı sağlıyor olabilir.

Aplastik krizler, hemolitik krizlerden daha az görülür. Fakat çok daha ciddi anemiye, konjestif kalp yetersizliğine ve hatta ölüme bile yol açabilir. Bu krizlere genellikle eritema enfeksiyozum etkeni parvovirüs B19 neden olur. Parvovirüs enfeksiyonları seçici bir şekilde eritropoietik prekürsörleri enfekte edebilir. Hücre siklusunda G2'de arrest ve apopitozis dahil hücrelerin büyümesini inhibe edebilir. Aplastik faz esnasında, hematokrit ve retikülosit sayısı düşer, kemik iliği eritroblastları kaybolur ve kullanılmayan demir serumda birikir. Yeni hücrelerin üretimi azalırken, mikrosferositoz ve osmotik frajilite artar. Tahrip edilebilen anormal eritrosit sayısı azalırken bilirübin seviyeleri de azalabilir (1). Hastamızda haptoglobinin <6 mg (normal: 30-200), retikülositin yüksek ve sarılık olması nedeniyle aplastik kriz düşünülmüdü.

Folat eksikliğinin bir sonucu olarak nadiren megaloblastik krizler oluşabilir (4,5). Bu krizler; kemik iliğinde eritrosit prekürsörlerinin yapımı için folik asite olan gereksinim artışını diyet ile yeterli alamayan hastalarda oluşur. Bu yüzden, megaloblastik krizler tipik olarak, gebe olan veya aplastik krizi düzelen herediter sferositozlu hastalarda görülür (1). Gebelikte megaloblastik kriz herediter sferositozun ilk belirtisi olarak bildirilmiştir (6).

Hastamız 16 yaşında bir erkekti ve anemi nedeni aplastik kriz olarak yorumlanmadı. Folik asitin düşük bulunma nedeninin ise, brusellozisin makrofaj fonksiyonlarını aktive etmesi sonucu hemolitik krizlerin tetiklenmesi olduğu düşünüldü. Hemolitik krizlerin tetiklenmesi zaten mevcut olan hemolizin ve folik asite olan ihtiyacın daha da artmasına neden olur. Folik asite olan

gereksinim artışı diyet ile yeterince karşılanamadığı için folik asit eksikliğinin ortaya çıkmış olabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak, herediter sferositoz daha çok nonspesifik enfeksiyonların (viral) tetiklemesiyle belirti ve bulguları açık hale gelmektedir. Özellikle brusellozisin endemik olduğu bölgelerde (folik asiti düşük, anemisi ve splenomegalisi bulunan hastalarda), herediter sferositozun spesifik bir tetikleyicisi olarak brusellozis de akla getirilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Grace RF, Lux SE. Disorders of the red cell membrane. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE (eds). Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009:659-839.
2. Solera J. Update on brucellosis: Therapeutic challenges. Int J Antimicrob Agents 2010;36:18-20.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S (eds). Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia (PA): Saunders, 2007:267-301.
4. Mori H, Takahashi N, Tada J, Higuchi T, Shimizu T, Harada H, et al. Megaloblastic anemia due to folate deficiency associated with hereditary spherocytosis. Rinsho Ketsueki 1994;35:397-402.
5. Blecher TE. What happens to the microspherocytosis of hereditary spherocytosis in folate deficiency? Clin Lab Haematol 1988;10: 403-8.
6. Tsuboyama A, Sasaki R, Takaku F, Mizoguchi H, Miura Y. Megaloblastic anemia due to folic acid deficiency observed in a pregnant women with hereditary spherocytosis (author's transl). Rinsho Ketsueki 1976;17:1122-7.