

# Nadir Bir Hemolitik Üremik Sendrom Nedeni: Salmonella Typhii

## A Rare Cause of Hemolytic Uremic Syndrome: Salmonella Typhii

İlyas ÖZTÜRK<sup>1</sup>, Serdal GÖK<sup>2</sup>, Hatice Kübra GÜN<sup>2</sup>, Ertuğrul ERKEN<sup>1</sup>, Orçun ALTUNÖREN<sup>1</sup>, Özkan GÜNGÖR<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Kahramanmaraş, Türkiye

<sup>2</sup> Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Kahramanmaraş, Türkiye

### Özet

Hemolitik üremik sendrom (HÜS), mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği ile karakterize olan ciddi bir hastalıktır. Hızlı tanı konulup uygun tedavi başlanmadığı takdirde ölümcül seyredebilir. Etiyolojide enfeksiyöz ajanlar sıklıkla suçlanmaktadır. Genellikle verositotoksin (Shiga benzeri toksin) üreten mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar etyolojide önemli yer almaktadır. Bu enfeksiyonlardan sorumlu patojenler çoğunlukla *Enterohemorajik Escherichia coli* (EHEC), *Shigella dysanteria tip 1*, nadir olarak da *Citrobacter freundii* olarak bildirilmiştir. Daha nadir olarak *Streptococcus pneumoniae*, *HIV*, *Clostridium difficile*'ye bağlı HÜS vakaları literatürde bildirilmiştir. Bu olgu, 28 yaşındaki erkek hastada gelişen HÜS tablosunun etyolojisinde çok nadir görülen bir etken olan *Salmonella Typhii*'nin tespit edilmesi nedeniyle sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Enfeksiyon, Hemolitik üremik sendrom, Salmonella

### Abstract

Hemolytic uremic syndrome (HUS) is a serious disease characterized by microangiopathic hemolytic anemia, thrombocytopenia and acute renal failure. If an appropriate diagnosis and treatment is not initiated, it can be fatal. Infectious agents are generally blamed in the etiology. Generally, infections due to microorganisms producing verocytotoxin (Shiga-like toxin) take an important place in etiology. Pathogens responsible for these infections were mostly reported as *Enterohemorrhagic Escherichia coli* (EHEC), *Shigella dysanteria type 1*, and less frequently as *Citrobacter freundii*. More rarely, HUS cases due to *Streptococcus pneumoniae*, *HIV*, *Clostridium difficile* have been reported in the literature. This case is presented because of the detection of *Salmonella Typhii*, as a very rare factor in the etiology of HUS, which developed in a 28-year-old male patient.

**Keywords:** Hemolytic uremic syndrome, Infection, Salmonella

**Yazışma Adresi:** İlyas ÖZTÜRK, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nefroloji BD, Kahramanmaraş, 46100, Türkiye

**Telefon:** 03443003434 **e-mail:** drilyasozturk@gmail.com

**ORCID No (Sırasıyla):** 0000-0001-9431-8068, 0000-0002-6928-7762, 0000-0002-7437-7404, 0000-0002-7054-1203, 0000-0002-8913-4341, 0000-0003-1861-5452

**Geliş tarihi:** 20.11.2021

**Kabul tarihi:** 11.03.2022

**DOI:** 10.17517/ksutfd.1026255

## GİRİŞ

Hemolitik Üremik Sendrom (HÜS); mikroanjiyopatik hemolitik anemi, trombositopeni ve akut böbrek yetmezliği triadı ile karakterizedir. Hemolitik anemi, non-immün (Coombs negatif) olma özelliğiyle diğer hemolitik anemilerden ayrılır, periferik yaymada fragmant eritrositler (şistosit) gözlenmesi ve retikülositoz ile tanı desteklenir. Trombosit sayıları genellikle  $60.000/mm^3$ 'ün altındadır. Tipik klinik kramp tarzı karın ağrısı ve kansız ishal ile başlar, birkaç gün sonra ishal kanlı karaktere dönüşebilir. Daha nadir olarak atipik HÜS hastaları ishal olmadan da başvurabilirler (1). Böbrek yetmezliği hafif olabileceği gibi, diyaliz tedavisi gerektiren ciddi boyutlarda da olabilir.

HÜS'ün etyolojisinde genellikle verositotoksin (Shiga benzeri toksin) üreten mikroorganizmalara bağlı enfeksiyonlar yer almaktadır. Bu enfeksiyonlardan sorumlu patojenler çoğunlukla *Enterohemorajik Escherichia coli* (EHEC), *Shigella dysantheria tip 1*, daha nadir olarak da *Citrobacter freundii* olarak bildirilmiştir (1, 2). Salmonellaya bağlı gelişen HÜS vakaları literatürde son derece nadirdir (3).

Biz de burada, HÜS olguları değerlendirilirken Salmonella'nın da etyolojide düşünülmesine dikkat çekmek için bu olgumuzu sunmayı amaçladık.

## OLGU SUNUMU

28 yaşında erkek hasta, beş gündür devam eden bulantı-kusma şikayeti ile acil servise başvurdu. Bilinen bir hastalığı olmayan hasta, acil serviste yapılan tetkikler sonucunda akut böbrek yetersizliği tanısı ile yoğun bakım ünitemize yatırıldı. Hastanın özgeçmişinde herhangi bir hastalığı ve sürekli kullandığı bir ilacı yoktu. Fizik muayenesinde kan basıncı 110/87 mmHg, vücut ısısı 36,5 °C, nabız 108/dakika idi. Pretibial ödem yoktu. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde Kan üre azotu (BUN): 100 mg/dL (6-20), Kreatinin: 13,98 mg/dL (0.5-0.9), Sodyum: 134 mmol/l (132-146), Potasyum: 3.9 mmol/l (3.5-5.5), C-Reaktif Protein (CRP): 274 mg/L (0-5), Prokalsitonin: 44.84 ug/L (0-0.05), Laktat dehidrogenaz (LDH): 2031 u/L (135-214), Beyaz küre (WBC):  $3.74 \times 10^3/L$  (3.39-8.86), Hemogloblin: 13.9 g/dl (11.1-16.6), Platelet:  $15 \times 10^3/L$  (150-400), Alanin transaminaz (ALT): 24 U/l, Aspartat transaminaz (AST): 30 U/l, INR:1.14, kompleman düzeyleri normaldi. Hastanın başvuru anındaki laboratuvar sonuçları **Tablo 1**'de sunulmuştur. Hastaya geçici hemodiyaliz katateri takılarak hemodiyaliz tedavisine başlandı. Yapılan periferik kan yaymasında anizositoz ve yaygın şistositler görüldü. Hemoliz bulguları, trombositopeni ve böbrek yetmezliği olduğu için ön planda hemolitik üremik sendrom düşünüldü. Plazmaferez

**Tablo 1. Başvuru anındaki laboratuvar sonuçları**

Parametre	Değer
BUN	100 mg/dl
Kreatinin	13.98 mg/dl
Sodyum	134 mmol/l
Potasyum	3.9 mmol/l
CRP	274 mg/l
Prokalsitonin	44.84 ug/L
LDH	2031 u/L
WBC	$3.74 \times 10^9$
Hemogloblin	13.9 g/dl
Platelet	$15 \times 10^9/L$
ALT	24 U/l
AST	30 U/l
INR	1.14

BUN: Kan üre nitrojeni, CRP: C reaktif protein, LDH: Laktat dehidrogenaz, WBC: Beyaz Küre, ALT: Alanin transaminaz, AST: Aspartat transaminaz

tedavisi başlandı ve 3 seans uygulandı. CRP ve prokalsitonin yüksekliği nedeniyle hastaneye yatış esnasında alınan üç kan kültüründe Salmonella typhi üredi ve intravenöz Seftriakson 2x1 gram dozunda uygulandı. Anürik olan hastada 3 seans plazmaferez sonrası idrar çıkışında artma görüldü ve kreatinin değerinde gerileme ve trombosit sayısında yükselme başladı. Diyaliz ihtiyacı ortadan kalktı. İzlemde CRP ve prokalsitonin değerleri düştü ve normal sınırlara geldi. Tedavinin 10. gününden sonra alınan kan kültüründe üreme olmadı. Antibiyoterapi 14 gün verildi. Hastanın taburculuk öncesi laboratuvar tetkiklerinde BUN: 24 mg/dL (6-20), kreatinin: 1,27 mg/dL (0.5-0.9) ve Platelet:  $115 \times 10^3/L$  (150-400) idi.

## TARTIŞMA

Enfeksiyonlar, ilaçlar (antineoplastikler, antiplateletler, immünsüpresifler), gebelik, postpartum dönem, sistemik hastalıklar (lupus, skleroderma, antifosfolipid sendrom), genetik mutasyonlar, kemik iliği veya solid organ transplantasyonları gibi birçok durum HÜS etyolojisinde suçlanmaktadır. Enfeksiyonlar içerisinde de EHEC, Shigella dysantheria tip 1, Citrobacter freundii, Streptococcus pneumoniae, İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü (HIV), Clostridium difficile bildirilmiştir (1,2,4,5) Salmonellaya bağlı gelişen HÜS vakaları literatürde son derece nadirdir (3).

EHEC ve Shigella dysenteria gibi Shiga benzeri toksin üreten bakterilerin neden olduğu HÜS tablosu tipik HÜS ya da Diare (+) HÜS (D+HÜS) olarak da

tanımlanmıştır. Bunların dışında kalan etyolojik faktörlerin sebep olduğu HÜS tablosu ise atipik HÜS ya da Diare(-)HÜS (D-HÜS) olarak tanımlanmıştır ve genellikle kompleman sistemi ile ilgili genetik bozukluklar altta yatan faktör olarak belirtilmiştir. Her iki HÜS tablosunda da kompleman aşırı aktivasyonunun neticesinde endotelial hasar ve mikrovasküler tromboz hastalığının gelişimindeki asıl fizyopatolojidir (5).

Shigella ve EHEC enfeksiyonlarında kanlı ishal tablosu daha belirgin olsa da bu tabloların Salmonella enfeksiyonundan ayırt edilmesi klinik olarak güçtür. Enfeksiyona bağlı kanlı ishal tablosunun antibiyotik ile tedavisi etken spektrumunun genişliği nedeniyle kafa karıştırıcı olabilmektedir. Çoğunlukla ampirik antibiyotik tedavileri tercih edilmektedir (6).

EHEC enfeksiyonunun tanısının konulmasında güçlüklerle karşılaşılabilir. Standart gaita kültürleri EHEC'i tespit edemeyebilir, bazı laboratuvarlar ise rutin kültür değerlendirmelerinde EHEC incelemesi yapmıyor olabilirler. Bazen ise hastanın kanlı ishal ile başvurusu ile HÜS kliniği düşünülmesi arasında geçen süre tanıda gecikmeye neden olabilir veya HÜS kliniği düşünüldüğü esnada gaita EHEC'den temizlenmiş olabilir (7). Bu nedenlerden ötürü Flores ve ark. tarafından yapılan çalışmada EHEC dışındaki ajanların birer ko-enfeksiyon olabileceğinin akılda tutulması gerektiği belirtilmiştir (8).

Literatür incelendiğinde Salmonella enfeksiyonuna bağlı HÜS vakaları oldukça nadir bildirilmiştir. Albaqali ve ark. tarafından Salmonella enfeksiyonuna bağlı HÜS ve Myokardit birlikteliği olan bir vaka bildirilmiştir ve bu tablonun Shiga toxin dışı bir toksine bağlı olma ihtimalinin muhtemel olduğu belirtilmiştir (3). George ve ark. ise plazmaferez ile başarılı bir şekilde tedavi edilen Salmonella enfeksiyonuna bağlı HÜS olgusu bildirmiştir (9). Baker ve ark. ise Salmonella enfeksiyonunda gözlenen lökositöz tablosunun HÜS açısından uyarıcı olabileceğini belirtmiştir (10). Keenswijk W ve ark. ise Salmonella gibi Shiga-toxin üretmeyen mikroorganizmalara bağlı gelişen HÜS tablolarında nöramidazların rolünün olabileceğine dikkat çekmiştir (11).

HÜS tedavisinde intravenöz (iv) hidrasyon, hemodiyaliz, plazma infüzyonu veya plazma değişimi, uygun vakalarda Eculizumab (rekombinant anti-c5 monoklonal antikor) uygulamaları yapılmaktadır (5). Antibiyotik kullanımı tartışmalı olup HÜS gelişimini artırmayacağı hususunda uyarılar yapılmıştır (12).

Bizim hastamızda HÜS tablosu nedeniyle plazmaferez + diyaliz uygulanmış ve kan kültüründe salmonella üremesi nedeniyle antibiyoterapi verilmiştir. Hasta uygulanan tedavilere iyi yanıt vermiş ve şifa ile taburcu

edilmiştir. Biz de oldukça nadir olduğunu düşündüğümüz bu vakayı sunarak salmonella enfeksiyonlarının da HÜS etyolojisinde düşünülmesi gerektiğini vurgulamak istedik.

**Çıkar Çatışması Beyanı:** Makale yazarları aralarında herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan ederler.

**Bilgilendirilmiş Onam:** Bu yazıda sunulan hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

**Yazar katkıları:** Fikir - Konsept: İÖ, ÖG. / Tasarım: İÖ, ÖG / Veri Toplama: SG, HKG / Analiz: EE, OA, ÖG / Literatür incelemesi: İÖ, ÖG / Makalenin yazılması: İÖ, ÖG.

## KAYNAKLAR

1. Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1035-1050.
2. Ruggenti P, Noris M, Remuzzi G. Thrombotic microangiopathy, hemolytic uremic syndrome, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Kidney Int.* 2001;60(3):831-846.
3. Albaqali A, Ghuloom A, Al Arrayed A, Al Ajami A, Shome DK, Jamsheer A et al. Hemolytic uremic syndrome in association with typhoid fever. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(3):709-713.
4. Butani L. Hemolytic uremic syndrome associated with *Clostridium difficile* colitis. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(12):1430.
5. Mele C, Remuzzi G, Noris M. Hemolytic uremic syndrome. *Semin Immunopathol.* 2014;36:399-420.
6. Acheson D, Hohmann EL. Nontyphoidal salmonellosis. *Clin Infect Dis.* 2001;32(2):263-269.
7. Boyce TG, Swerdlow DL, Griffin PM. *Escherichia coli* O157: H7 and the hemolytic-uremic syndrome. *NEJM.* 1995;333(6):364-368.
8. Flores FX, Jabs K, Thorne GM, Jaeger J, Linshaw MA, Somers MJ. Immune response to *Escherichia coli* O157: H7 in hemolytic uremic syndrome following salmonellosis. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(4):488-490.
9. George P. & Pawar B. A sinister presentation of typhoid fever. *Indian J Nephrol.* 2007;17(4), 176-177.
10. Baker NM, Mills AE, Rachman I, Thomas JE. Haemolytic Uraemic Syndrome in Typhoid fever. *Br Med J.* 1974;2:84-87
11. Keenswijk W, Degraeuwe E, Dhont E, Raes A, Vande Walle J. Hemolytic uremic syndrome associated with non-shiga-toxin-producing infectious agents: Expanding the Shiga-toxin theory. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2019;41(3):179-181.
12. Wong CS, Jelacic S, Habeeb RL, Watkins SL, Tarr PI. The risk of the hemolytic-uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157: H7 infections. *NEJM.* 2000;342(26):1930-1936.