

Kolestaz kliniği ile başvuran akut brusella hepatiti olgusu

A case of acute brucella hepatitis presenting with cholestase clinic

Ali Rıza ÇALIŞKAN¹, Hasan Esat YILDIRIM², Funda YETKİN³, Oğuzhan YILDIRIM¹

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, ²İç Hastalıkları Kliniği, ³Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Malatya

Bruselloz; enfekte hayvanın sıvılarının direk insana teması veya enfekte hayvandan elde edilmiş pastörize edilmeyen süt ve peynirden insana bulaşan zoonotik bir enfeksiyondur. Bruselloz da gastrointestinal tutulum vakaların yüzde 3-6'sında klinik hepatit şeklinde seyreder ve akut hepatit nadir karşılaşılan bir durumdur. 62 yaşında bayan hasta halsizlik, ateş ve skleralarda sararma şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Hasta akut kolanjit ön tanısı ile kliniğe yatırıldı. Hastaneye ilk başvuru laboratuvar değerleri lökosit: $9.35 \times 10^9/L$, hemoglobin: 11,5 g/dL, platelet: $139 \times 10^9/L$, uluslararası normleştirilmiş oran 0.95, sedimentasyon 35 mm, C-reaktif protein: 9 mg/dL, albümin 2.5 g/dL, total bilirubin/direkt bilirubin 7.4/5.8 mg/dL, aspartat aminotransferaz: 784 U/L, alanin aminotransferaz: 418 U/L, alkalin fosfatfataz: 363 U/L, gama glutamil transpeptidaz: 210 U/L, laktat dehidrogenaz: 737 U/L idi. Yapılan batın ultrasonografide karaciğer, intrahepatik safra yolları ve koledok normal izlendi. Hastanın klinik takiplerinde ondülan ateş paterni mevcuttu. Çalışılan Brusella Rose Bengal Lam Aglutinasyon testi pozitif bulundu ve Brusella Coombs Aglutinasyon testi 1/1280 titrede pozitif saptandı. Hastanın kan kültürlerinde de Brucella üremesi oldu. Hastaya oral doksisisiklin 100 mg 2 x 1 ve rifampisin 300 mg 1 x 2 tedavisi altı hafta verildi. Hastanın takiplerde klinik ve laboratuvar tablosu düzeldi. Özellikle ateşin eşlik ettiği akut hepatit ve kolestaz hastalarında ayırıcı tanıda Brusellozisin düşünülmesi önerilir.

Anahtar kelimeler: Bruselloz, akut hepatit, kolestaz, akut kolanjit

Brucellosis is a zoonotic infection that is transmitted to humans through the direct contact of fluids of the infected animal or through the consumption of nonpasteurized milk or cheese obtained from the infected animal. In brucellosis, gastrointestinal involvement occurs as clinical hepatitis in 3%-6% of cases, and acute hepatitis is a rare condition. A 62-year-old female patient presented to our clinic with complaints of weakness, fever, and yellowing of the sclera. The patient was hospitalized with a preliminary diagnosis of acute cholangitis. At the first admission, the laboratory parameters were white blood cells $9.35 \times 10^9/L$, hemoglobin: 11.5 g/dL, platelets: $139 \times 10^9/L$, international normalized ratio: 0.95, sedimentation 35 mm, C-reactive protein: 9 mg/dL, albumin 2.5 g/dL, total bilirubin/direct bilirubin 7.4/5.8 mg/dL, aspartate aminotransferase 784 U/L, alanine aminotransferase 418 U/L, alkaline phosphatase 363 U/L, gamma-glutamyl transferase 210 U/L, and lactate dehydrogenase 737 U/L. Abdominal ultrasonography revealed normal findings in the liver, intrahepatic bile ducts, and choledochus. During the clinical follow-up, the patient had insidious fever patterns. Brucella Rose Bengal Lam Agglutination test showed a positive result, and Brucella Coombs Agglutination test also demonstrated a positive result at 1:1280 titer. In addition, brucella was detected in the blood cultures of the patient. Oral doxycycline 100 mg 2 x 1 and rifampicin 300 mg 1 x 2 were administered for 6 weeks, after which the patient showed improvement in the clinical and laboratory findings. Therefore, it is recommended to consider brucellosis in the differential diagnosis, especially in patients with fever having acute hepatitis and cholestasis.

Key words: Brucellosis, acute hepatitis, cholestasis, acute cholangitis

GİRİŞ

Bruselloz; enfekte hayvanın sıvılarının direk insana teması veya enfekte hayvandan elde edilmiş pastörize edilmeyen süt ve peynirden insana bulaşan zoonotik bir enfeksiyondur. Dünya genelinde yaygın görülen zoonotik enfeksiyonlardan bir tanesidir (1). Bruselloz insanlar ve hayvanlar için ciddi bir morbidite sebedir ve gelişmekte olan ülkelerde ciddi bir halk sağlığı ve ekonomik kayıp sebedir. Bruselloz, asemptomatik hastalıklardan ağır veya ölümcül hastalıklara kadar geniş klinik spektrumlu sistemik bir enfeksiyondur (2). Brusellozda gastrointestinal tutulum, vakaların yüzde 3-6'sında klinik hepatit şeklinde seyreder ve akut hepatit nadir karşılaşılan bir durumdur (3).

Bu yazıda, nadir görülen bir durum olan kolestaz ile başvuran akut brusella hepatiti saptanan hasta olgu olarak sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Altmış iki yaşında bayan hasta, yaklaşık 10 gündür olan halsizlik, ateş ve gözlerden başlayan sararma şikayetleri olması üzerine dış merkeze başvurmuş, karaciğer fonksiyon testlerinde ve kolestaz değerlerinde yükseklik saptanması üzerine kliniğimize yönlendirilmişti. Hasta akut kolanjit ön tanısı ile takip amaçlı kliniğimize yatırıldı.

İletişim: Ali Rıza ÇALIŞKAN

İnönü Üniversitesi, Turgut Özal Tıp Merkezi, Gastroenteroloji Kliniği,
44280, Malatya, Türkiye • Tel: +90 422 341 06 60-4112
Faks: +90 422 341 00 36 • E-mail: komamir308@gmail.com

Geliş Tarihi: 15.05.2019 • **Kabul Tarihi:** 20.06.2019

DOI: 10.17941/agd.621519

Hastaneye ilk yatış vitalleri; nabız 80/dk, solunum 12/dk, tansiyon 130/80 mm/Hg ve ateş 38 °C idi. Skleralarda ikter haricinde patolojik fizik muayene bulgusu yoktu. Hastanın geliş laboratuvar değerleri; lökosit (WBC): 9.35 10⁹/L, hemoglobin (Hb): 11.5 g/dL, platelet (PLT): 139 10⁹/L, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) 0.95, sedimantasyon 35 mm, C-reaktif protein (CRP) 9 mg/dL, albümin 2.5 g/dL, total bilirübin/direkt bilirübin 7.4/5.8 mg/dL, aspartat aminotransferaz (AST): 784 U/L, alanin aminotransferaz (ALT): 418 U/L, alkalin fosfat (ALP): 363 U/L, gama glutamil transpeptidaz (GGT): 210 U/L, laktat dehidrogenaz (LDH) 737 U/L idi. Hastanın çalışılan hepatit B yüzey antijeni (HBs Ag), anti-hepatit C antikor (Anti-HCV), hepatit A virüsü immunglobulin M (HAV Ig-M) ve otoimmün hepatit parametreleri negatif saptandı.

Hastanın yapılan batin ultrasonografisinde (USG)'sinde; karaciğer ve dalak boyutlarında artma saptandı, koledok ve intrahepatik safra yolları normal izlendi. Koledok ve intrahepatik safra yollarının normal olması nedeni ile endoskopik retrograt kolanjiopankretografi (ERCP) yapılmadı. Hastanın servis takiplerinde ateşinin bulunması ve akut kolanjit ön tanısının olmasından dolayı kültürleri alınıp, ampirik seftriakson 2 x 1 gr intravenöz başlandı. Hastanın ondulan ateş paterninin olmasından dolayı çalışılan Brucella Rose Bengal Lam Aglutinasyon testi pozitif bulundu ve Brucella Coombs Aglutinasyon testi 1/1280 titrede pozitif saptandı. Hastanın kan kültürlerinde de Brucella üremesi oldu.

Hasta akut brucella hepatiti kabul edilip tedavi için Enfeksiyon hastalıkları kliniğine devir edildi. Hastaya oral doksisisiklin 100 mg 2 x 1 ve rifampisin 300 mg 2 x 1 tedavisi altı hafta verildi. Hastanın takiplerde klinik tablosu düzeldi ve laboratuvar değerlerindeki düzelme Tablo 1 gösterilmektedir.

TARTIŞMA

Brucella melitensis enfeksiyonuna bağlı insan brusellozu dünya çapında en yaygın görülen zoonozdur (4). Başlıca endemik bölgeler arasında Akdeniz havzası, Orta Doğu, Orta Asya, Çin, Hindistan Yarımadası, Sahra altı Afrika ülkeleri ve Meksika ile Orta ve Güney Amerika bölgeleri yer almaktadır (5). İnsanlarda Brucella enfeksiyonunun prevalansı coğrafya, hayvancılık uygulamaları, kesim, gıda hazırlama teknikleri ve ticaret gibi çeşitli faktörlere bağlıdır. Tüm yaş grupları ve her iki cinsiyet de etkilenir (6).

Brucelloz, öncelikle retikuloendotelial sistemi (RES) etkileyen bir zoonotik enfeksiyondur. Karaciğer RES'in en büyük organıdır ve brucellaya karşı önemli bir savunma organıdır (7). Belirgin hepatobiliyer etkilenmesi olan 325 hastanın dahil edildiği bir çalışmada; hastaların 284'ünde (%87.3) belirgin klinik hepatit ve 215'inde (%66.1) ise kolestaz saptanmıştır. Olguların %91'inde halsizlik, %86'sında ateş, %83'ünde terleme, %79'unda eklem ağrısı ve %79'unda iştah kaybı en büyük semptom olmuştur (8). Bizim olgumuzda ise hastaneye başvuru semptomu ateş ve gözlerden başlayan sarılık idi ve klinik olarak kolestaz ile seyreden akut hepatit tablosu mevcuttu.

Şahintürk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; 195 brucelloz olgusundan tedavi öncesi 70'inde transaminaz yüksekliği saptanmış, bunların ise 26'sının kan kültürlerinde brucella saptanmıştır. Kan kültürü pozitifliği (p = 0.043) ve serum aglutinasyon titresi yüksekliğinin (p = 0.018) hepatit ile ilişkili olduğu saptanmıştır (9). Hastalığın seyri sırasında klinik hepatit gelişmesi, karaciğerde büyük miktarda bakteri varlığı ile ilişkili saptanmıştır (10). Olgumuzda da yatış sırasında belirgin transaminaz yüksekliği mevcuttu ve Brucella Coombs Aglutinasyon testi 1/1280 titrede pozitif saptanmıştı. Takiplerde yatış sırasında alınan kan kültürlerinde brucella üremesi de olmuştur.

Tablo 1. Klinik takipteki laboratuvar sonuçları

Gün	ALT (U/L)	AST (U/L)	ALP (U/L)	GGT (U/L)	Total Bilirübin (mg/dL)	Direkt Bilirübin (mg/dL)	Total Protein (g/dL)	Albümin (g/dL)
Yatışın 1. Günü	418	784	363	210	7.4	5.8	7.4	2.5
Yatışın 2. Günü	384	685	337	189	8.0	6.0	5.4	2.1
Tedavinin 1. Günü	248	276	298	190	6.4	4.7	5.0	1.9
Tedavinin 3. Günü	117	80	235	162	4.2	3.0	5.4	1.9
Tedavinin 5. Günü	71	43	206	116	2.9	2.1	5.8	2.2
Tedavinin 7. Günü	36	27	167	84	2.1	1.5	6.1	2.3
Tedavinin 14. Günü	23	18			1.8	1.3	7.7	3.4
Normal Değerler	0-55	5-34	38-155	9-64	0.2-1.2	0-0.5	6.4-8.3	3.5-5.0

ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalin fosfat, GGT: Gama glutamil transferaz,

Kolestaz, safra akışında veya oluşumunda bozulma sonucu oluşur. Proinflamatuvar sitokinlerin ve bakteriyel toksinlerin bakteriyel enfeksiyonlar sırasında bilirubin transportu üzerindeki etkilerinden dolayı kolestaz oluşabilse de brusellozda kolestazın tam mekanizması bilinmemektedir (11). 1028 bruselloz hastası içeren bir çalışmada hastaların %1,6'sında 2.5 mg/dL'nin üzerinde yüksek bilirubin değerleri görülmüştür (12). Bizim olgumuzda ise yatış sırasında total bilirubin seviyesi 7.4 mg/dL idi.

Bruselloz tedavisinde amaç semptomların süresini kısaltmak, relaps ve komplikasyon gelişimini önlemektir. *Brucellae*'nin fagositik hücrelerde hayatta kalma eğilimi,

kronik seyri ve nökslerini açıklayabilir (13). Brusellozdaki antibiyotik rejimlerini değerlendiren iki farklı meta-analizde, doksisisiklin ve streptomisin kombinasyonunun, doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonundan daha üstün olduğu rapor edilmiştir (14,15). Bizim olgumuza doksisisiklin ve rifampisin kombinasyonu verilmesine rağmen kısa süre klinik ve laboratuvar düzelme oldu.

Sonuç olarak, brusellozda uygun tedavi ile klinik hepatit tablosu iyi bir seyir göstermekte ve kısa sürede iyileşme görülmektedir. Özellikle ateşin eşlik ettiği akut hepatit ve kolestaz hastalarında brucellanın ayırıcı tanıda düşünülmesi önerilir.

KAYNAKLAR

1. Bosilkovski M, Dimzova M, Grozdanovski K, et al. Natural history of brucellosis in an endemic region in different time periods. *Acta Clin Croat* 2009;48:41-6.
2. Colmenero JD, Reguera JM, Martos F, et al. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:195-211.
3. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. *Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice*. Saunders/Elsevier. 2011.
4. Pappas G, Panagopoulou P, Christou L, Akritidis N. *Brucella* as a biological weapon. *Cellular and molecular life sciences. Cell Mol Life Sci* 2006;63:2229-36.
5. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006;6:91-9.
6. Bosilkovski M, Krteva L, Caparoska S, Dimzova M. Osteoarticular involvement in brucellosis: study of 196 cases in the Republic of Macedonia. *Croat Med J* 2004;45:727-33.
7. Albayrak A, Albayrak F. Hepatic granulomas associated with brucellosis: Hepatic granulomas and brucellosis. *Hepat Mon* 2011;11:1-2.
8. Ozturk-Engin D, Erdem H, Gencer S, et al. Liver involvement in patients with brucellosis: results of the Marmara study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014;33: 1253-62.
9. Sahinturk H, Baran B, Sisman G, Altun R. Liver involvement is associated with blood culture positivity and high agglutination titre in patients with brucellosis in Turkey. *J Med Microbiol* 2018;67:1078-82.
10. Uluğ M, Celen MK, Ayaz C. An unusual presentation of brucellosis: acute hepatitis. *Braz J Infect Dis* 2010;14:641-2.
11. Fernandez-Rodriguez AM, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T, et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999;34:508-13.
12. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010;14:e469-78.
13. Dornand J, Gross A, Lafont V, et al. The innate immune response against *Brucella* in humans. *Vet Microbiol* 2002;90:383-94.
14. Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2008;336:701-4.
15. Solera J, Martínez-Alfaro E, Sáez L. Meta-analysis of the efficacy of the combination of +rifampicin and doxycycline in the treatment of human brucellosis. *Med Clin (Brc)* 1994;102:731-8.