

مقاله ویژه عفونی: بروسلا، ترومبوسیتوپنی و خونریزی

دکتر علی اکبر حیدری^{۱*}

۱. دانشیار، دکتری تخصصی بیماریهای عفونی و گرمسیری، گروه بیماریهای عفونی، مرکز آموزشی پژوهشی و درمانی امام رضا (ع)، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

نویسنده مسؤول: دکتر علی اکبر حیدری

نشانی نویسنده مسؤول: مشهد، میدان امام رضا (ع)، مرکز آموزشی پژوهشی و درمانی امام رضا (ع)، مرکز تحقیقات کنترل عفونت و بهداشت

دست- تلفن: ۰۵۱۳۸۵۱۵۰۰۱

پست الکترونیکی: HeydariAA@mums.ac.ir

ارجاع بیمار با تشخیص کریمه کنگو و ایزولاسیون وی در بیمارستان شده در تجارب چاپ شده (۷) و نشده ما و دیگران (۸-۹) وجود دارد (شکل ۱).

ترومبوسیتوپنی خفیف شایعتر بوده و در مواردی که ترومبوسیتوپنی وجود دارد احتمال اسپلنومگالی بیش از مواقعی است که ترومبوسیتوپنی وجود ندارد (۱۰). پورپورای ترومبوسیتوپنیک هم گاهی در بروسلاز اتفاق می افتد (۱۱). میکروانژیوپاتی ترومبوتیک عارضه دیگر بروسلاز است که ممکن است با ترومبوسیتوپنی خونریزی و انمی همولیتیک و اختلال هوشیاری بروز نماید (۱۲).



شکل ۱: اکیموز اندام تحتانی در یک بیمار مبتلا به

هموفاکوسیتوز ناشی از بروسلا

اگر چه بروسلا معمولا یک بیماری عفونی غیر شدید و قابل درمان است، ولی در ۵ الی ۱۰ درصد موارد دچار عارضه می شود (۱). بیماری بروسلا یکی از مقلدین بزرگ در گروه بیماریهای عفونی است و می تواند خیلی از بیماریهای عفونی و غیر عفونی سیستمیک را تقلید کند و در نتیجه باعث تاخیر تشخیصی شود و در نهایت بر میزان عوارض بیافزاید.

بسیاری از ارگانهای بدن در جریان بروسلا گرفتار می شود و بیش از آن که بگوییم کدام ارگان گرفتار می شود باید بپرسیم کدام ارگان بدن درگیر نمی شود. از جمله این عوارض مشکلات خونی است که انواع شدید آن عموما در کودکان دیده شده ولیکن در بزرگسالان هم اتفاق می افتد. انمی خفیف و لکوپنی شایعترین عارضه بروسلاز حاد است. ترومبوسیتوپنی خفیف هم تا یک سوم موارد ممکن است دیده شود ولی نوع شدید آن ناشایع و نوع ایزوله آن یا پانسیتوپنی به ندرت گزارش شده است. پانسیتوپنی شدید همراه با ترومبوسیتوپنی بیماریهای خونی را تقلید می کند. انواع عوارض خونی شامل انمی همولیتیک (۲) ترومبوسیتوپنی و لکوپنی (۳)، لکوسیتوز (۴)، ترومبوسیتوز (۵) و پانسیتوپنی (۶) در این بیماری گزارش شده است.

ترومبوسیتوپنی کمتر از لکوپنی دیده می شود. ترومبوسیتوپنی شدید و خونریزی همراه با تب و لرز که باعث

متخصصین زنان، گوارش، خون، گوش و حلق و بینی، پوست و ارولوژیستها هم باید با این بیماریها و عوارض آن آشنا باشند و در هر ترومبوسیتوپنی و خونریزی حتی بدون تب به فکر آن باشند. البته تب با درجه پایین و شغل بیمار ممکن است کلیدهای مهمی به سمت تشخیص بیماری عفونی مثل بروسولوز باشد.

به طور کلی کاهش تعداد پلاکت به دلیل کاهش تولید در مغز استخوان، به دام افتادن در محیط مثل طحال بزرگ یا تخریب زیاد است. اولین نکته کلیدی در بررسی مرفولوژی لام خون محیطی برای رد کاذب به ویژه در بیماری که افت بدون توجیه پلاکت دارد. در این شرایط به دلیل استفاده از بعضی مواد ضد انعقاد کلامپینگ پلاکت اتفاق می افتد و شایعترین علت غیرایاتروژنیک است. در جریان بیماریهای عفونی ویروسی و باکتریایی ترومبوسیتوپنی اتفاق می افتد. در این شرایط ممکن است انعقاد درون عروق منتشر وجود داشته یا نداشته باشد.

در جریان بیماریهای عفونی از جمله بروسولوز هر سه مکانیزم کاهش تولید، به دام افتادن و تخریب محیطی پلاکت می تواند اتفاق بیافتد. اگرچه در بررسی علل عفونی ترومبوسیتوپنی اسمیر و کشت مغز استخوان جایگاه مهمی دارد اما در خیلی از موارد با روشهای کم تهاجمی تر مثل اسمیر خون محیطی علت افت پلاکت یا ارگانیرم مسئول کشف می شود یا در بسیاری از موارد ظرف چند روز درمان آنتی بیوتیکی کل پروسه مرتفع می شود و غالباً نیازی به بررسی مغز استخوان نیست. ما می دانیم که تعداد خیلی زیاد پلاکت و حجم متوسط آنها ممکن است نشانه هایی از شدت التهاب باشند ولی کاهش تعداد پلاکت می تواند دلایل متعدد داشته باشد.

اندوتوکسین میکروبی ممکن است باعث آسیب اندوتلیال شده یا با اتصال به پلاکت باعث چسبیدن آنها به هم و خروج آنها از جریان خون شود. تخریب پلاکت توسط سیستم ایمنی در بعضی موارد مسئول کاهش پلاکت در خون است و شاهد آن وجود آنتی بادیهای ضد پلاکت است که می تواند در جریان هر عفونت خونی حاصل شود؛ در حالی که انعقاد علامت دار هنوز

انعقاد داخل عروقی منتشر عارضه بسیار نادر دیگر بروسولوز درمان نشده است (۱۳). بطور کلی اختلالات هماتولوژیک خفیف در ۲۷،۲ درصد مبتلایان به بروسولوز ترومبوسیتوپنی، در ۳ تا ۲۰ درصد موارد گزارش شده است (۱۴-۱۶). خونریزی به داخل پوست و راش اکیموتیک و خونریزی مخاطی شامل اپیستاکسی، خونریزی از لثه، هماچوری و ملنا ممکن است حادث شود.

چنانچه گفته شد در این کیسها میزان اسپلنومگالی بیش از کسانی است که بروسولوز بی عارضه دارند (۴۶ در مقابل ۲۰ درصد). در بروسولوز بزرگی طحال با شدت بیماری منطبق است. خونریزیهای فوق گاهی بیمار را با تشخیص پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک به بخش خون برده و تحت درمان با استروئید قرار داده است. یکی از این موارد را ما گزارش کرده ایم (۷). بعضی از این موارد به درمان به استروئید مقاوم است و همین نکته باید ظن بروسلا در منطقه اندمیک را برانگیزد. علت عدم پاسخ به استروئید احتمالاً ناشی از سرکوب مغز استخوان در جریان بروسولوز است. همچنین این بیماری با ترومبوسیتوپنی و خونریزی در تشخیص تبهای کریمه کنگو و هموراژیک هم قرار می گیرد. هر دو بیماری در کشاورزان و دامداران در مناطق روستایی مناطق اندمیک شایع بوده، هر دو تب و لرز ایجاد می کنند و هر دو ممکن است یافته ای به جز ترومبوسیتوپنی و خونریزی نداشته باشند. اما در افتراق این دو بیماری نکته مهم کاهش شدید بروز کریمه در فصل زمستان به دلیل عدم فعالیت کنه هاست، در حالیکه بروسولوز در زمستان هم حادث می شود.

ترومبوسیتوپنی شدید و خونریزی از مشخصات موارد خطیر تب کریمه بوده ولی در بروسولوز به ندرت اتفاق می افتد و نهایتاً این که تستهای سرولوژیک، واکنش زنجیره پلیمرز و تماس مشخص بیمار کریمه با خون و بافت دام ذبح شده یا انسان مبتلا و نیز گزش کنه موید تشخیص اخیر است.

با عنایت به مطالب فوق نه تنها متخصصین عفونی و دامپزشکان بلکه بسیاری از متخصصین دیگر منجمله

جریان خیلی از بیماریهای عفونی و غیر عفونی شامل منونوکلئوز عفونی، پاروویروس، سل، لیشمانیوز احشایی، سپسیس باکتریایی، لنفوم و واکنشهای دارویی اتفاق می افتد. لازم است بروسلوز در تشخیص افتراقی، تبهای هموارژیک در مناطق اندمیک، مالیگنانهایی خونی و نیز تب و ITP مطرح شود؛ هرچند در هنگام مراجعه بیمار تب وجود نداشته باشد (۲۱). ترومبوسیتوپنی در صورت وجود، خفیف و بدون تظاهر خونریزی است ولی ندرتا شدید و علامت دار است و خونریزی ادراری، جلدی، گوارشی، هموپتیزی و خون دماغ ممکن است به وجود آید (۲۲).

چنانچه ذکر شد تغییرات هماتولوژیک خفیف بوده و با درمان ضد میکروبی بهبود می یابد. حتی با وجود ترومبوسیتوپنی شدید و خونریزی می توان با آنتی بیوتیک و درمان حمایتی هماتولوژیک بیمار را بهبود داد (۲۳). در موارد اورژانس و شدید می توان از مصرف IVIG و در ترومبوسیتوپنی شدید زیر ۱۰ هزار از کورتیکواستروئید سود برد (۲۴). در بعضی بیماران پاسخ به استروئید حاصل نخواهد شد مگر اینکه داروی ضد بروسلا تجویز شود و مورد اخیر بیشتر در جایی دیده می شود که عامل ترومبوسیتوپنی اثر مستقیم میکروب بر مغز استخوان است تا یک حادثه خودآئمی. در موارد نادری از ترومبوسیتوپنی شدید و مقاوم برداشتن طحال ممکن است کمک کننده باشد (۲۵).

حادث نشده است. شاهد تخریب ایمنی، بهبود ترومبوسیتوپنی در پاسخ به استروئید و نیز تست کومبس مثبت در درصد مهمی از بیماران بروسلائی است. علت ترومبوسیتوپنی در بیماریهای عفونی به دلیل تضعیف مغز استخوان، هیپراسپلنیزم، هموفاگوسیتوز، تخریب ایمنولوژیک سلولها و انعقاد درون عروقی منتشر است. در بروسلوز ایجاد گرانولوم در مغز استخوان به این موارد اضافه می شود (۱۷). در یک مطالعه (۱۸)، نمای آسیب شناسی مغز استخوان شامل پر سلولی در ۷۵ درصد، تولید گرانولوم در ۴۱ درصد، هموفاگوسیتوز در ۲۷ درصد و طحال بزرگ، در ۷۵ درصد از مبتلایان که ترومبوسیتوپنی و مغز استخوان پر سلول داشتند، شده بود.

یکی از علل مهم کاهش پلاکت تحریک پدیده اتوآئمیون ناشی از میکروب بروسلوز است که ممکن است منجر به انمی همولیتیک و خونریزی و پورپورای شدید شود (۱۹). ایجاد هیپرگاماگلوبولینمی منوکلونال و کرایوگلوبولینمی هم از عوارض نادر بروسلوز است (۲۰). مغز استخوان می تواند علی رغم وجود ترومبوسیتوپنی بسیار فعال و پر سلول و پر مگاکاریوسیت باشد و هم می تواند دچار تضعیف باشد و لذا کم کاری آن توجیه کننده کاملی برای ترومبوسیتوپنی نیست.

دیگر مکانیزم کاهش پلاکت پدیده **هموفاگوسیتوز** است که طی آن هیستئوسیتها به گلبول خواری و پلاکت خواری می پردازند. این پدیده نه تنها در جریان بروسلوز بلکه در

References

- 1-Citak EC1, Citak FE, Tanyeri B, Arman D. Hematologic manifestations of brucellosis in children: 5 years' experience of an anatolian center. J Pediatr Hematol Oncol. 2010;32(2):137-40.
- 2- Eskazan AE, Dal MS, Kaya S, Dal T, Ayyildiz O, Soysal T. Two cases of autoimmune hemolytic anemia secondary to brucellosis: a review of hemolytic disorders in patients with brucellosis. Intern Med. 2014;53(11):1153-8.
- 3- 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
- 4-Fanni F1, Shahbaznejad L, Pourakbari B, Mahmoudi S, Clinical manifestations, laboratory findings, and therapeutic regimen in hospitalized children with brucellosis in an Iranian Referral Children Medical Centre 2013;31(2):218-22.
- 5-Sathyanarayanan V1, Razak A, Saravu K, Ananthakrishna SB, Mukhyprana Prabhu M, Vandana KE. Clinical profile of brucellosis from a tertiary care center in southern India. Asian Pac J Trop Med. 2011;4(5):397-400.
- 6- El-Koumi MA, Afify M, Al-Zahrani SH. A prospective study of brucellosis in children: relative frequency of pancytopenia. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2013;5(1):e2013011.
- 7- Heydari AA, Ahmadi F, Sarvghad MR, Safari H, Bajouri A, Saeidpour M. Hemophagocytosis and pulmonary involvement in brucellosis. Int J Infect Dis. 2007;11(1):89-90

- 8- Metin O, Aydin Teke T, Gayretli Aydin ZG, et al. A case of brucellosis mimicking Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect Public Health*. 2015;8(3):302-4
- 9- Al Mousa AI. Epistaxis as the initial manifestation of brucellosis. *Int J Health Sci (Qassim)* 2008; 2:157-62.
- 10- Colmenero JD1, Reguera JM, Martos F, Sánchez-De-Mora D, Delgado M, Causse M, Martín-Farfán A, Juárez C. Complications associated with *Brucella melitensis* infection: a study of 530 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1996; 75(4):195-211.
- 11 -Young EJ1, Tarry A, Genta RM, Ayden N, Gotuzzo E. Thrombocytopenic purpura associated with brucellosis: report of 2 cases and literature review. *Clin Infect Dis*. 2000 ;31(4):904-9.
- 12-Altuntas F1, Eser B, Sari I, Yildiz O, Cetin M, Unal A. Severe thrombotic microangiopathy associated with brucellosis: successful treatment with plasmapheresis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2005;11(1):105-8.
- 13 -Turunc T1, Demiroglu YZ, Kizilkilic E, Aliskan H, Boga C, Arslan H. A case of disseminated intravascular coagulation caused by *Brucella melitensis*. *J Thromb Thrombolysis*. 2008;26(1):71-3.
- 14- Madkour MM (2001) Haematological localisation. In: MadkourMM (ed) *Madkour's Brucellosis*. Springer, Germany, pp 33–38
- 15-Y. A. Al-Eissa, A. M. Kambal, M. N. Al-Nasser, S. A. Al-Habib, I. M. Al-Fawaz, and F. A. Al-Zamil, Childhood brucellosis: a study of 102 cases, *Pediatric Infectious Disease Journal*. 1990;9(2); 74–79
- 16-E. Crosby, L. Llosa, and M. Miro Quesada, Hematologic changes in brucellosis *Journal of Infectious Diseases*. 1984;150(3): 419–424
- 17-Guzel Tunccan O1, Dizbay M1, Senol E1, Aki Z2, Ozdemir K1. Isolated Severe Immune Thrombocytopenia due to Acute Brucellosis. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2014;30(Suppl 1):27-9
- 18- Demir C1, Karahocagil MK, Esen R, Atmaca M, Gönüllü H, Akdeniz H. Bone marrow biopsy findings in brucellosis patients with hematologic abnormalities. *Chin Med J (Engl)*. 2012;125(11):1871-6.
- 19- 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(3):139-41.
- 20- Yrivarren JL, Lopez LR. Cryoglobulinemia and cutaneous vasculitis in human brucellosis. *J Clin Immunol* 1987; 7:417–474.22
- 21- Sevinc A, Buyukberber N, Camci C, Buyukberber S, Karsligil T. Thrombocytopenia in brucellosis: case report and literature review. *J Natl Med Assoc*. 2005;97(2):290-3
- 22- Akıncı E, Bodur H, Erbay C, Cevik MA, Erbay A, Colpan A. A case of brucellosis presenting with severe thrombocytopenia. *Turk J Hematol* 2003; 20: 43-45.
- 23-Karsen H, Duygu F, Yapıcı K, Baran Aİ, Taskıran H, Binici İ. Severe thrombocytopenia and hemorrhagic diathesis due to brucellosis. *Arch Iran Med*. 2012;15(5):303-6.
- 24-Guzel Tunccan O, Dizbay M1, 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. doi: 10.1007/s12288-012-0222-3. Epub 2013 Jan 10.
- 25- Young EJ, Tarry A, Genta RM, Ayden N, Gotuzzo E. thrombocytopenic purpura associated with brucellosis: report of two cases and literature review. *Clin Infect Dis* 2000; 31:904–909.