



Salmonella ser. Typhimurium Bakteremisi ile İlişkili Hemofagositik Lenfohistiyositoz: Bir Olgu Sunumu

Salmonella ser. Typhimurium Bacteremia Related Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: A Case Report

Sevgi Yaşar Durmuş¹(iD), Gönül Tanır¹(iD), Fatma Nur Öz¹(iD), Türkan Aydın Teke¹(iD), Ayşe Kaman¹(iD)

¹ Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Kliniği, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Yaşar Durmuş S, Tanır G, Öz FN, Aydın Teke T, Kaman A. *Salmonella* ser. typhimurium bakteremisi ile ilişkili hemofagositik lenfohistiyositoz: Bir olgu sunumu. J Pediatr Inf 2020;14(1):35-37.

Öz

Salmonella enterica Serovar Typhimurium (*Salmonella* ser. Typhimurium) non-tifoidal invaziv *Salmonella* enfeksiyonlarına neden olabilir. Fakültatif hücre içi bakteri olduğundan makrofajlar gibi pek çok farklı hücrede bulunabilir ve bu hücreleri eritrofagositoza yönlendirir. Burada dokuz yaşında *Salmonella* ser. Typhimurium bakteremisi ile ilişkili hemofagositik lenfohistiyositozu olan bir erkek olgu sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bakteremi, hemofagositik lenfohistiyositoz, *Salmonella* ser. Typhimurium

Abstract

Salmonella enterica Serovar Typhimurium (*Salmonella* ser. Typhimurium) may cause invasive non-typhoidal *Salmonella* infections. Being a facultative intracellular bacteria, they are found within diversity of cells like as macrophages and manipulate these cells for erythrophagocytosis. Here, we report a 9-year-old boy who had *Salmonella* ser. Typhimurium bacteremia related hemophagocytic lymphohistiocytosis.

Keywords: Bacteremia, hemophagocytic lymphohistiocytosis, *Salmonella* ser. Typhimurium

Giriş

Non-tifoidal *Salmonella* (NTS) enfeksiyonları sağlıklı çocuklarda genellikle kendini sınırlayan akut gastroenteritlere neden olmaktadır. Doğal ve kazanılmış bağışıklığı bozulmuş olgularda invaziv NTS enfeksiyonuna duyarlılık artmaktadır. Küçük yaş (özellikle < 1 yaş), insan immünyetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu, doğumsal hümorale bağışıklık hastalıkları ve kronik granüloematöz hastalık gibi faktörler bakteremi ve fokal enfeksiyon için risk faktörleridir. İnvaziv NTS enfeksiyonlarında yaygın olarak görülen patojenlerden biri de *Salmonella* ser. Typhimurium'dur (1,2). Bu çalışmada, daha önceden

sağlıklı, hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) ile komplike olmuş *Salmonella* ser. Typhimurium bakteremisi olan dokuz yaşında bir erkek hasta sunulmuştur.

Olgu Sunumu

Dokuz yaşındaki erkek hasta, hastanemize beş gündür süren ateş, kusma ve ishal şikayetleri ile başvurdu. Fizik incelemede ateşi 39°C ve Traube'si kapalıydı, dalak ele gelmiyordu. Diğer vital bulguları ve fizik incelemesi normaldi. Laboratuvar bulgularında; hemoglobin 11.4 g/dL, beyaz küre 3510/mm³ (%48 nötrofil, %32 lenfosit, %20 monosit), platelet sayısı 41.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) 17 mm/

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Sevgi Yaşar Durmuş

Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Altındağ, Ankara-Türkiye

E-mail: drsvgyrs@gmail.com

Geliş Tarihi: 21.06.2019

Kabul Tarihi: 03.09.2019

Çevrimiçi Yayın Tarihi: 26.03.2020

saat, C-reaktif protein (CRP) 142 mg/L (< 3 mg/L), potasyum 2.5 mEq/L, aspartat aminotransferaz 96 U/L (0-31 U/L), alanin aminotransferaz 67 U/L (0-39 U/L), protrombin zamanı 13.8 sn, aktive parsiyel tromboplastin zamanı 27.7 sn, fibrinojen 136 mg/dL, trigliserit 364 mg/dL ve ferritin 3510 ng/mL idi. Abdominal ultrasonografide hepatomegali ve splenomegali mevcuttu. Kan kültürü alındı ve sepsis ön tanısıyla hastaya ampirik olarak intravenöz seftriakson (100 mg/kg/gün) başlandı. Ayrıca, ateş, lökopeni, trombositopeni, hiperferritinemi, hipofibrinojenemi, hipertrigliseridemi ve splenomegali varlığı nedeniyle hastada HLH tanısı düşünüldü. Bu nedenle, hastaneye yatışının ikinci gününde kemik iliği aspirasyonu yapıldı ancak kemik iliği yaymasında blast veya hemofagositoz görülmedi. Sonraki gün, kan kültüründe seftriaksona duyarlı *Salmonella* ser. Typhimurium üredi. Hastaya, *S. Typhimurium* bakteremisine sekonder HLH tanısı konuldu. İntravenöz immünglobulin (IVIg, 1 g/kg/gün, 2 gün) başlandı. Antibiyotik ve IVIg tedavisi başladıktan 72 saat sonra klinik ve laboratuvar bulgularında iyileşme olduğu görüldü. İmmünolojik incelemelerinde; anti-HIV antikoru negatif, mutlak nötrofil ve lenfosit sayıları, serum immünglobulin düzeyleri (IgG, IgM, IgA, IgE), lenfosit alt grup analizi, kompleman düzeyi ve dihidrorodamin testi normaldi. Ancak, hasta IL-12-IFN-gama aksının kalıtsal bozuklukları için tetkik edilemedi. On günlük IV antibiyotik tedavisi sonrasında hasta taburcu edildi. Bir yıllık poliklinik izlemi sonrasında hastanın klinik durumunun iyi olduğu görüldü.

Tartışma

Hasta, *Salmonella* ser. Typhimurium bakteremisi ile ilişkili HLH tanısı aldı. Hemofagositik lenfositosisin başlıca patofizyolojik özelliği, yoğun proinflamatuvar sitokin salınımı, sitotoksik CD8+ T hücrelerinin çoğalması ve makrofajların aktivasyonu ile sonuçlanan, lenfosit çoğalmasıdır (3). Hemofagositik lenfositosis tanısı genellikle HLH-2004 tanı kriterleri doğrultusunda konur. Bu kriterler arasında ateş, splenomegali, bi- ya da pansitopeni, hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi, düşük ya da hiç olmayan NK-hücre aktivasyonu, hiperferritinemi ve yüksek oranda çözünür IL-2-reseptör seviyeleri bulunmaktadır. Hemofagositik lenfositosis ile uyumlu aile öyküsü veya moleküler tanı olmaması durumunda HLH tanısını koyabilmek için hastanın sekiz kriterden beş veya daha fazlasını karşılaması gerekmektedir. Hemofagositoz HLH'nin karakteristik bir bulgusu olsa da tanı için gerekli değildir. Hemofagositik lenfositosis primer hastalıkta genetik bir mutasyonun varlığına bağlı olarak primer ve sekonder HLH olarak sınıflanmaktadır. Primer HLH kalıtsal bir immün hastalık olmasına rağmen sekonder HLH enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi çeşitli durumlarla ilişkilidir (4). Olguların %70'inde başlangıç yaşı bir yaştan küçüktür ancak primer HLH'nin başlangıç yaşı için bilinen bir üst sınır yoktur (5). Bu nedenle, enfeksiyon ilişkili HLH tanısı alan tüm hastalarda a-

lesel HLH için genetik test yapılması önerilmektedir. Primer ve sekonder HLH'yi klinik özellikleriyle birbirinden ayırmak mümkün değildir (6). Hastamız, sekiz tanısız HLH kriterinden altısına sahipti. Ne yazık ki, hastamıza genetik bir çalışma yapamadık. Hasta, HLH ilişkili *S. Typhimurium* bakteremi tanısı aldı.

Viral enfeksiyonlar (herpesvirüsler, HIV, parvovirüs, influenza, adenovirüs ve aşılama sonrası) ve diğer enfeksiyonların (mikoplazma, bakteriyel, protozoal, fungal ve mikobakteriyel) sekonder HLH ile ilişkili oldukları bildirilmiştir (7).

Salmonella çeşitli fagositik ve nonfagositik hücrelerde in vivo bulunan fakültatif hücre içi bakterilerdir (8). *Salmonella* hem akut hem de kronik enfeksiyonda makrofajlar içerisinde bulunur. Hücre kültürü tahlillerinde *Salmonella*'nın, diğer makrofajlara oranla hemofagositik makrofajların yeterli demir konsantrasyonuna ve daha düşük toksik bir çevreye sahip olması nedeniyle, tercihen hemofagositik makrofajlarda yaşadığı gösterilmiştir (9,10). *Salmonella* ser. Typhimurium ile enfekte fareler üzerinde yapılan yeni bir çalışmada makrofajların *Salmonella* ser. Typhimurium ile enfekte olmasının, makrofajları doğrudan eritrofagositoza yönlendirerek hemofagositozu desteklediği ve bakterilere yaşamaları için in vivo ortam sağladığı ortaya konulmuştur (10). *Salmonella enterica* serotip Typhi ve Paratyphi'nin sebep olduğu tifoid ateşli HLH olguları da bildirilmiştir (11). *Salmonella* ser. Typhimurium bakteremisi ilişkili HLH, ilk kez kronik granülomatöz hastalığı olan bir çocukta bildirilmiştir (12). Hastamızın primer ya da sekonder immün yetersizliği yoktu.

Enfeksiyon ilişkili HLH için önerilen tedavi 1 g/kg/gün IVIg ve alta yatan hastalığın tedavi edilmesidir. Uygun immünomodülatör tedavinin verilmediği durumlarda, ölüm oranı %40 olarak bildirilmiştir (4,13). *Salmonella*'da antibiyotik direnci artıran bir sorun olmakla birlikte bu olguda izole edilen *Salmonella* ser. Typhimurium seftriaksona duyarlıydı ve hastamız seftriakson ve IVIg ile başarılı bir şekilde tedavi edildi.

Sonuç olarak, daha önceden sağlıklı olsalar bile, özellikle *Salmonella* enfeksiyonuna bağlı bakteremi durumunda; dirençli ateş, organomegali ve sitopeni ile başvuran hastalarda, HLH akılda bulundurulmalıdır. HLH'nin yönetimi, erken tanı ve tetikleyici etkenin belirlenmesi ile birlikte lenfosit/makrofaj çoğalmasının ve aktivasyonunun kontrol edilmesine dayanır. Bizim olgumuzda olduğu gibi seçilmiş olgularda spesifik antimikrobiyal tedavi yararlı olabilir (14).

Hasta Onamı: Hastanın ebeveyninden yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - FNÖ, SYD; Tasarım - SYD, AK; Denetleme - FNÖ, GT, TAT; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - SYD, AK; Analiz - SYD, FNÖ, TAT; Kaynak Taraması - SYD, AK, GT; Makale Yazımı - SYD, FNÖ; Eleştirel İnceleme - TAT, GT.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir finansal destek bildirmemişlerdir.

Kaynaklar

1. Wen SC, Best E, Nourse C. Non-typhoidal salmonella infections in children: review of literature and recommendations for management. *J Paediatr Child Health* 2017;53:936-41. [\[CrossRef\]](#)
2. Haselbeck AH, Panzner U, Im J, Baker S, Meyer CG, Marks F. Current perspectives on invasive nontyphoidal salmonella disease. *Curr Opin Infect Dis* 2017;30:498-503. [\[CrossRef\]](#)
3. Cimaz R. Systemic-onset juvenile idiopathic arthritis. *Autoimmun Rev* 2016;15:931-4. [\[CrossRef\]](#)
4. Morimoto A, Nakazawa Y, Ishii E. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatr Int* 2016;58:817-25. [\[CrossRef\]](#)
5. Robert JA. Histiocytosis syndromes. In: Lanzkowsky P, Lipton MJ, Fish JD (eds). *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. New York: Elsevier, 2016:407-28. [\[CrossRef\]](#)
6. Domachowske JB. Infectious triggers of hemophagocytic syndrome in children. *Ped Infect Dis J* 2006;25:1067-89. [\[CrossRef\]](#)
7. Glogauer M. Disorders of phagocyte function. In: Goldman L, Schafer AI (eds). *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier, 2016:1142-51. [\[CrossRef\]](#)
8. Ibarra JA, Steele-Mortimer O. *Salmonella the ultimate insider. Salmonella virulence factors that modulate intracellular survival. Cell Microbiol* 2009;11:1579-86. [\[CrossRef\]](#)
9. Nix RN, Altschuler SE, Henson PM, Detweiler CS. Hemophagocytic macrophages harbor *Salmonella enterica* during persistent infection. *PLoS Pathog* 2007;3:1982-92. [\[CrossRef\]](#)
10. Pilonieta MC, Moreland SM, English CN, Detweiler CS. *Salmonella enterica* infection stimulates macrophages to hemophagocytose. *MBio* 2014;5:1-10. [\[CrossRef\]](#)
11. Brisse E, Wouters CH, Matthys P. Hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH): a heterogeneous spectrum of cytokine-driven immune disorders. *Cytokine Growth Factor Re*. 2015;26:263-80. [\[CrossRef\]](#)
12. Benz-Lemoine E, Bordigoni P, Schaack JC, Briquel E, Chiclet AM, Olive D. Systemic reactive histiocytosis with hemophagocytosis and hemostasis disorders associated with septic granulomatosis. *Arch Fr Pediatr* 1983;40:179-82. [\[CrossRef\]](#)
13. Brown DE, McCoy MW, Pilonieta MC, Nix RN, Detweiler CS. Chronic murine typhoid fever is a natural model of secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *PLoS One* 2010;5:1-11. [\[CrossRef\]](#)
14. Rouphael NG, Talati NJ, Vaughan C, Cunningham K, Moreira R, Gould C. Infections associated with haemophagocytic syndrome. *Lancet Infect Dis* 2007;12:814-22. [\[CrossRef\]](#)