

Multipl Sklerozu Taklit Eden Bir Nörobruselloz Olgusu

A Case of Neurobrucellosis Mimicking Multiple Sclerosis

Tümer GÜVEN¹, Tuğba ARSLAN GÜLEN², Gül Ruhsar YILMAZ¹, Rahmet GÜNER³,
Ayşe KAYA KALEM¹, Ömer ANLAR⁴, Mehmet Akın TAŞYARAN³

¹ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Niğde Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Niğde, Türkiye

³ Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

⁴ Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZET

Bruselloz tüm dünyada görülen en önemli zoonotik hastalıklardan birisi olup, günümüzde birçok ülkede halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. Türkiye’de bruselloz endemik olarak görülmektedir. Bruselloz multisistemik bir hastalıktır ve nörolojik komplikasyonlar hastalığın herhangi bir aşamasında ortaya çıkabilmektedir. Nörobruselloz sistemik brusella enfeksiyonunun önemli bir komplikasyonudur ve klinik prezentasyon çok farklı şekillerde olabilmektedir. Bu çalışmada, multipl sklerozu taklit eden bir nörobruselloz olgusunun sunulması amaçlanmıştır. Ülkemizde demiyelinizan hastalıkların ayırıcı tanısında nörobruselloz da yer almalıdır.

Anahtar Kelimeler: Nörobruselloz, Multipl skleroz

SUMMARY

A Case of Neurobrucellosis Mimicking Multiple Sclerosis

Tümer GÜVEN¹, Tuğba ARSLAN GÜLEN², Gül Ruhsar YILMAZ¹, Rahmet GÜNER³,
Ayşe KAYA KALEM¹, Ömer ANLAR⁴, Mehmet Akın TAŞYARAN³

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Ankara Ataturk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Nigde State Hospital, Nigde, Turkey

³ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Health Practice and Research Hospital, Faculty of Medicine, University of Yıldırım Beyazıt, Ankara, Turkey

⁴ Department of Neurology, Ankara Ataturk Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Brucellosis is one of the most important zoonotic diseases worldwide and continues to be a public health problem in many countries. Turkey is one of the endemic countries for brucellosis. Human brucellosis is a multisystem disease and neurological complications may develop in any stage of brucellosis. Neurobrucellosis is an important complication of systemic brucellosis infection, and the clinical presentation of neurobrucellosis can be highly variable. With this study, we aimed to present a neurobrucellosis ca-

se mimicking multiple sclerosis. Neurobrucellosis should be considered in the differential diagnosis of demyelinating disorders in our country.

Key Words: Neurobrucellosis, Multiple sclerosis

GİRİŞ

Bruseloz; dünyanın her bölgesinde görülebilen, ülkemizde endemik olarak seyreden zoonotik bir enfeksiyon hastalığıdır. Sistemik brusellozda ilk atakta tanı koymak kolay ise de nökslerde, kronik brusellozda ve komplikasyonlarda klinik bulgularla tanıya ulaşmak güçtür^[1-5].

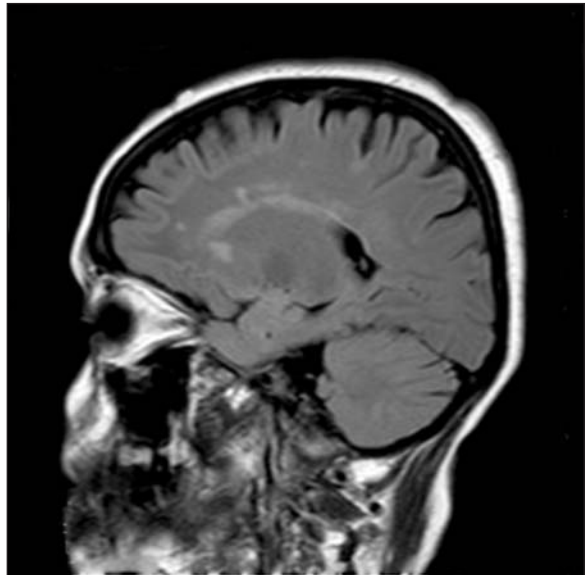
Nörolojik bulgular akut hastalığın başlangıcında, konvalesan dönemde veya ilk ataktan haftalar, aylar sonra ortaya çıkabilmektedir. Nörobruseloz; menenjit, ensefalit, miyelit-radikülönörit, epidural apse, beyin apsesi, granüloma, demiyelinizan sendromlar ve meningoasküler sendromlar şeklinde görülebilmektedir^[1-5]. Nörobruselozda santral sinir sistemi (SSS) tutulumu beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın bakteriyolojik ve/veya serolojik incelemesiyle gösterilmelidir. Nörobruseloz olgularında uygun tedaviye yanıt iyidir, fakat nörolojik sekelle sonuçlanan olgular da bildirilmiştir^[1-4].

Bu olgu sunumunda, SSS'de multipl demiyelinizan plakları olan, nörobruseloz teşhisi konulan ve nörobruselozla yönelik tedaviyle büyük oranda klinik iyileşme gösteren bir olgunun paylaşılması amaçlanmıştır.

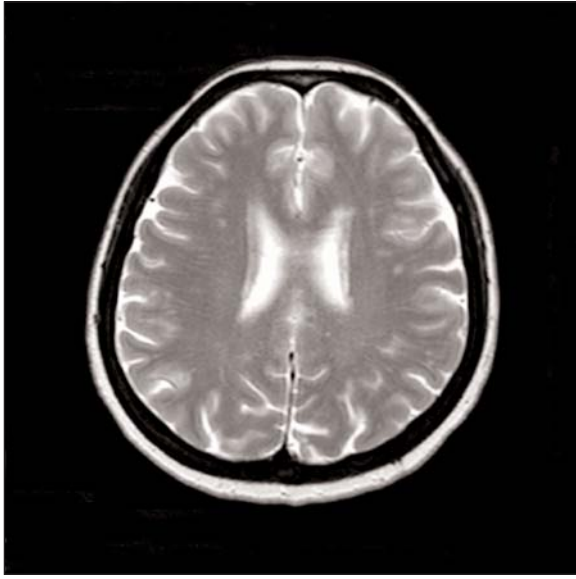
OLGU SUNUMU

Kırk beş yaşında kadın hasta, altı aydır devam eden bacaklarda güçsüzlük, ağrı ve uyuşukluk şikayetleriyle başvurdu. Hastanın öyküsünde yaklaşık iki yıldır halsizlik, baş ağrısı, bulantı ve gece terlemesi olduğu öğrenildi. Köyde yaşayan hastada hayvancılık ve taze peynir yeme öyküsü vardı. Fizik muayenede; ateş: 36.7°C, TA: 120/70 mmHg, nabız: 80/dakika, genel durumu iyi, bilinç açık oryante ve koopereydi. Nörolojik muayenede patolojik olarak sağ pupil minimal miyotikti. Sol üst ekstremitede dismetri mevcuttu. Hasta kısa adımlarla spastik ataksik yürüyordu, romberg testi pozitif. Her iki alt ekstremitede 4/5 motor kuvvetteydi, spastisitesi mevcuttu. Her iki diz altında hipoestezi saptandı. Derin tendon refleksi hiperaktif ve taban cildi refleksi bilateral ekstensör yanıtı (babinski +) olarak tespit edildi. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar incelemesinde, beyaz

küre sayısı 6400/mm³, C-reaktif protein (CRP) 3.3 mg/L (0-5 mg/L), eritrosit sedimentasyon hızı 12 mm/saat olarak bulundu. Hepatik ve renal fonksiyonları içeren diğer testler normal sınırlar içindeydi. Serum standart tüp aglütinasyon (STA) ve Coombslu tüp aglütinasyon testi antikor titreleri sırasıyla, 1/160 ve 1/1280 olarak saptandı. Hastaya yapılan lomber ponksiyon işlemi sonucunda, BOS hücre sayımında 10 lökosit/mm³ (%90 lenfosit) saptandı. BOS biyokimyasal incelemesinde glukoz 48 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 116 mg/dL), protein 194 mg/dL olarak saptandı. BOS STA ve Coombslu aglütinasyon testleri sırasıyla 1/40 ve 1/320 tespit edildi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de T2 ve FLAIR görüntülerde bilateral sentrum semiovale düzeyinde, perikallosal alanda, korpus kallozum splenium düzeyinde, bilateral parietal lob derin beyaz cevher içerisinde demiyelinizan plak ile uyumlu lezyonlar tespit edildi, İV Gad DTPA enjeksiyonu sonrasında T1 ağırlıklı görüntülerde bu lezyonlarda belirgin kontrast tutulumu gözlenmedi (Resim 1,2). Torakal MRG'de benzer demiyelinizan oluşumlara rastlan-



Resim 1. Kranial MRG, T2 flair sagittal kesitte demiyelinizan plak görünümü.



Resim 2. Kraniyal MRG, T2 aksiyel kesitte demiyelinizan plak görünümü.

madı. Nöroloji tarafından demiyelinizan plak ayırıcı tanısı için değerlendirilen hastanın istenen vaskülit markırları negatif bulundu. SEP; N18 dalga latansı solda hafif uzamış (26.9 msn), VEP; normal, BAEP; V. dalga latansı solda normalin üst sınırında, sağda ise uzamış olarak bulundu, BOS oligoklonal bant pozitif (IgG indeksi 1.7) tespit edildi. Hastaya nörobruselloz tanısıyla seftriakson 4 g/gün, doksisisiklin 200 mg/gün ve rifampisin 600 mg/gün olarak başlandı. Seftriakson tedavisi 21 güne tamamlanarak kesildi ve tedaviye ikili kombinasyonla devam edildi. Tedavinin ikinci ayında hastanın desteksiz yürüyebildiği görüldü. Kontrol nörolojik muayenede alt ekstremitelerde kas gücü 4/5 olması dışında patoloji tespit edilmedi. Altıncı ayın sonunda şikayetlerinin büyük oranda gerilediği, ancak kontrol beyin MRG'de demiyelinizan lezyonlarda gerileme olmadığı tespit edildi. Altı aylık tedaviden sonra hastaya tekrar lomber ponksiyon yapıldı. BOS oligoklonal bant negatif bulundu. Bir yıllık takip sırasında hastada multipl skleroz düşündürülen yeni bir atak görülmüdü. Hasta nöroloji tarafından multipl skleroz açısından tekrar değerlendirildi ve hastada multipl skleroz düşünülmedi. Hastada alt ekstremitelerde 1/5 motor kuvvet kaybı sekel olarak kaldı.

TARTIŞMA

Nörolojik sistem tutulumu sistemik bruselloz infeksiyonlarında görülebilen önemli bir komplikasyondur

ve hastalığa ait klinik bulgular ve laboratuvar testleri nonspesifik olabileceği için tanı koymak zordur^[1-5]. Nörobruselloz görülme sıklığı literatürlerde %0.5-25 arasında bildirilmektedir. Brusellozda nörolojik komplikasyonlar hastalığın herhangi bir döneminde gelişebilmektedir. Literatürde nörobruselloz tanısının, olguların çoğunda semptomların başlangıcından sonraki 2 ay-12 ay arasındaki sürede konulduğu bildirilmektedir. Brusellozda SSS tutulumunun klinik görünümü değişkendir ve patognomonik değildir^[1-5]. Literatürlerde sistemik bruselloz infeksiyonlarında baş ağrısı, halsizlik ve bazı nöropsikiyatrik yakınmaların olabileceği ve bu yakınmaların direkt SSS tutulumuna bağlanamayacağını bildiren yayınlar yanında, özellikle baş ağrısı ve depresyonun nörolojik semptom olarak tanımlandığı, baş ağrısı dışında nörolojik bulguların olmadığı nörobruselloz olgu bildirimleri de vardır^[1,3,5-7]. Sunduğumuz olgunun öyküsünde yaklaşık iki yıldır devam eden halsizlik, baş ağrısı, bulantı, gece terlemesi gibi nonspesifik semptomlar ile yaklaşık altı aydır devam eden bacaklarda güçsüzlük, ağrı, uyusukluk semptomları mevcuttu. Bu nedenle hasta geç tanı konulan ve tedavisi gecikmiş bir nörobruselloz olgusu olarak değerlendirildi. Hastanın nörolojik muayenesinde demiyelinizan sendromu düşündürülen nörolojik muayene bulgularıyla beyin MRG'de multipl demiyelinizan plak ile uyumlu lezyonlar mevcuttu. BOS'ta oligoklonal bant pozitif saptandı. BOS kültüründe üreme olmayan hastada BOS STA ve Coombslu aglütinasyon testleri sırasıyla 1/40 ve 1/320 olarak tespit edildi ve nörobruselloz tanısı konuldu. Nörobrusellozda BOS kültüründen etken izolasyon oranı %30'dan daha düşüktür^[1,7-9]. STA testi, Coombs testi ve ELISA testi gibi yöntemlerle BOS'ta antibrusella antikorlarının tespitiyle nörobruselloz tanısı konulabilmektedir. STA testi, nörobruselloz tanısında en sık kullanılan serolojik testtir^[2-4,7,10]. Coombs testi yapıp blokan ve inkomplet antikorlara bağlı yalancı negatiflikler ortadan kaldırılarak STA testinin duyarlılığı artırılabilir^[4,10]. Nörobruselloz tanısı için BOS'ta serolojik yöntemlerle tespit edilen antikor titresinin düzeyi tartışmalıdır. Bazı literatürlerde nörobruselloz tanısı için BOS'ta saptanan antikor titresini $\geq 1/80$ olarak alınırken, birçok literatürde BOS'ta saptanacak herhangi bir antikor titresini nörobruselloz tanısında anlamlı olarak kabul edilmektedir^[3,4,7,9-11].

Nörobruselloz klinik ve/veya radyolojik olarak demiyelinizan sendromları taklit edebilmektedir^[3,4,12]

16]. Nörobruselozda hastalığın kronik seyri nedeniyle, immün mekanizmaların tetiklenmesi sonucunda demiyelinizasyon geliştiği düşünülmektedir^[5,15,17]. Türkoğlu ve arkadaşları tarafından sunulan bir çalışmada da klinik değerlendirme ve radyolojik görüntüleme sonucunda multipl sklerozu düşündüren iki olguda nörobruseloz tanısı konulduğu, hastalara bruselloz tedavisi başlandığı ve tedavi sonucunda bir hastanın tamamen iyileştiği, bir hastada ise büyük oranda iyileşme gözlemlendiği ancak nörolojik sekel kaldığı bildirilmiştir^[14]. Karaoğlu ve arkadaşlarının sunduğu, SSS'de demiyelinizasyonla seyreden brusella menenjitisi olgusunda, iki ay süreli tedavi ile klinik ve radyolojik bulgularda belirgin düzelme sağlandığı bildirilmiştir^[18]. Bussone ve arkadaşlarının sunduğu nörobruseloz olgusunda ise multipl, periventriküler demiyelinizan lezyonlar saptanmış ve BOS'ta miyelin basic protein seviyesinin yüksek olarak bulunduğu bildirilmiştir^[15]. On beş nörobruseloz olgusunun değerlendirildiği diğer bir çalışmada ise, meningoensefalit tablosu olan bir olguda, radyolojik olarak SSS'de demiyelinizasyon saptanmış ve olgunun minör sekelle iyileştiği bildirilmiştir^[17]. Ülkemizden yayınlanan ve 18 nörobruseloz olgusunun irdelendiği bir çalışmada, üç hastanın beyin MRG bulgularında demiyelinizasyon saptandığı ve bu hastaların antibiyoterapi ile sekelsiz iyileştiği bildirilmiştir^[19]. Literatürde, demiyelinizasyonla seyreden nörobruseloz olgularında, tedaviye yanıt alınabildiği, klinik ve radyolojik olarak tam veya kısmi iyileşme sağlanabildiği ve bazı olgularda sekel kalabildiği bildirilmiştir^[2-5,15-19]. Bizim hastamızda da antibiyoterapiyle klinik bulgularda büyük oranda iyileşme sağlanırken, radyolojik olarak tedaviye yanıt alınamamış ve tedavi sonunda çekilen kraniyal MRG'de demiyelinizan plakların aynı şekilde sebat ettiği tespit edilmiştir. Nörobruseloz tedavisinin altı ayı tamamlandıktan sonra hastaya kontrol amaçlı lomber ponksiyon yapıldı ve BOS'ta oligoklonal bant negatif olarak tespit edildi. Takipler sırasında multipl sklerozu düşündürecek yeni bir atak tespit edilmeyen hasta nöroloji tarafından da fizik muayene, laboratuvar sonuçları ve kontrol beyin MRG sonuçlarıyla multipl skleroz tanı kriterleri açısından tekrar değerlendirilmiş ve hastada multipl skleroz düşünülmemiştir^[20,21].

Nörobruseloz tedavisinde antibiyotik seçimi, dozu ve tedavi süresiyle ilgili henüz bir görüşbirliği oluşmamıştır^[1,22]. Doksisiklin, rifampisin, trimetoprim-sülfametoksazol, streptomisin ve seftriaksonun ikili ya da

üçlü kombinasyonları ile iki aydan daha uzun süreli tedavi önerilmektedir^[1-3,23]. Bazı çalışmalarda nörobruseloz hastalarında 4-9 ay süreyle antimikrobiyal tedaviye devam edildiği bildirilmektedir^[3,5,18,19,23]. Erdem ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yayınlanmış çok merkezli bir çalışmada, nörobruselozda tedavi rejimleri karşılaştırılmış ve seftriakson bazlı tedavi rejimlerinin oral standart tedaviye göre daha etkili olduğu bildirilmiştir^[24].

Nörobruselozda diğer SSS infeksiyonlarında olduğu gibi erken tanı ve tedavi önem arz etmektedir^[1-4]. Brusellozun endemik olarak bulunduğu bölgelerde, açıklanamayan nörolojik semptomları veya multipl sklerozu düşündüren demiyelinizan plakları olan hastalarda ayırıcı tanıda nörobruseloz mutlaka yer almalıdır.

KAYNAKLAR

1. Young EJ. *Brucella species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:2921-5.
2. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992;15:582-90.
3. Bodur H, Erbay A, Akıncı E, Colpan A, Cevik MA, Balaban N. Neurobrucellosis in an endemic area of Brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2003;35:94-7.
4. Akdeniz H, Irmak H, Anlar Ö, Demiröz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998;36:297-301.
5. Shakir RA, Al-Din AS, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA. Clinical categories of neurobrucellosis: a report on 19 cases. *Brain* 1987;110:213-23.
6. Ozisik HI, Ersoy Y, Refik Tevfik M, Kizkin S, Ozcan C. Isolated intracranial hypertension: a rare presentation of neurobrucellosis. *Microbes and Infection* 2004;6:861-3.
7. Araj GF, Lulu AR, Saadah MA, Mousa AM, Strannegard IL, Shakir RA. Rapid diagnosis of central nervous system brucellosis by ELISA. *J Neuroimmunology* 1986;12:173-82.
8. Kochar DK, Kumawat BL, Agarwal N, Shubharakaran, Aseri S, Sharma BV, et al. Meningoencephalitis in brucellosis. *Neurol India* 2000;48:170-3.
9. Mousa AR, Koshy TS, Araj GF, Marafie AA, Muhtaseb SA, Al-Mudallal DS, et al. *Brucella meningitis: presentation, diagnosis and treatment-a prospective study of ten cases*. *Quarterly J Medicine* 1986;60:873-85.
10. Sanchez-Sousa A, Torres C, Campello MG, Garcia C, Parras F, Cercenado E, et al. Serological diagnosis of neurobrucellosis. *J Clin Pathol* 1990;43:79-81.
11. Hatipoglu CA, Yetkin A, Ertem GT, Tulek N. Unusual clinical presentations of brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2004;36:694-7.

12. Murrell TG, Matthews BJ. Multiple sclerosis-one manifestation of neurobrucellosis? *Med Hypoth* 1990;33:43-8.
13. Bahemuka M, Shemena AR, Panayiotopoulos CP, Al-Aska AK, Obeid T, Daif AK. Neurological syndromes of brucellosis. *J Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1988;51:1017-21.
14. Türkoğlu R, Gencer M, Çetinkaya Y, Tireli H. Multipl sklerozu taklit eden iki nörobruselloz olgusu. *Archives of Neuropsychiatry* 2007;44:120-3.
15. Karaoglan I, Akcalı A, Ozkur A, Namiduru M. Neurobrucellosis mimicking demyelinating disorders. *Ann Saudi Med* 2008;28:148-9.
16. Bussone G, La Mantia L, Grazi L, Lamperti E, Salmaggi A, Strada L. Neurobrucellosis mimicking multiple sclerosis: a case report. *Eur Neurol* 1989;29:238-40.
17. Abrahão A, de Aquino CC, Pedrosa JL, Baiense RF, Oliveira RA, Jorge VM, et al. Teaching neuroimages: brucellosis mimicking demyelinating disease. *Neurology* 2011;76:e51.
18. Koussa S, Tohmé A, Ghayad E, Nasnas R, El Kallab K, Chemaly R. Neurobrucellosis: clinical features and therapeutic responses in 15 patients. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159:1148-55.
19. Ceran N, Turkoglu R, Erdem I, Inan A, Engin D, Tireli H, et al. Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region. *Braz J Infect Dis* 2011;15:52-9.
20. Mutlu M, Demir GA. Multipl skleroz tanısında tarihsel gelişim ve son durum. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2008;45:1-5.
21. Polman CH, Reingold S, Edan G, Filippi M, Thompson AJ, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-6.
22. Pappas G, Akritidis N, Christou L. Treatment of neurobrucellosis: What is known and what remains to be answered. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007;5:983-90.
23. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiroz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998;36:297-301.
24. Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S, et al. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:1523-8.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Tümer GÜVEN

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Bilkent, Ankara-Türkiye

E-posta: tumerguven@yahoo.com