

Nörobruselloz; Üç Olgu Nedeniyle[#]

Vedat TURHAN*, Hayriye ÇAPRAZ*, Zehra KARACAER*, Oral ÖNCÜL*

* GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, İSTANBUL

ÖZET

Bruselloz hastalarında %30'lara ulaşan oranlarda değişik sistemik komplikasyonlar ortaya çıkmakla birlikte santral sinir sistemi tutulumu bunların yalnızca %2-5'ini oluşturmaktadır. Servisimizde 1990-2004 yılları arasında takip edilen 86 bruselloz olgusundan üçünde nörobruselloz tespit edilmiştir. Bu olguların her üçünde de kranial sinir tutulumu bulguları saptanmıştır. Olguların tanıları patolojik beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları ve serum ile BOS'ta brusella spesifik antikorların varlığı (Rose-Bengal ve standart tüp aglutinasyon testleri) ile konulmuştur. Hastalık altı ay süreyle uygulanan doksisisiklin, rifampisin ve trimetoprim-sülfametoksazol kombinasyonlu antibiyotik tedavilerini takiben üç olguda da şifa ile sonuçlanmıştır. Spesifik bulgusu olmayan nörobrusellozun, ülkemiz gibi brusellozun endemik olduğu bölgelerde tanı konulamayan menenjit olgularında mutlaka akıldan bulundurulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Nörobruselloz, Tanı, Tedavi

SUMMARY

Neurobrucellosis; Three Case Reports

Various systematic complications occur in up to 30% of patients with brucellosis however brucellosis may involve central nervous system in only 2-5% of patients. In this study, the clinical and laboratory characteristics and therapeutic approach of three cases of neurobrucellosis (in a case series of 86 brucellosis patients) followed in our clinic between 1990-2004 were evaluated retrospectively. Cranial nerve involvement was present in all of these cases. Diagnosis was made based on the clinical features and pathological cerebrospinal fluid (CSF) findings and presence of the specific brucellosis antibodies in CSF. Rose-Bengal tests and Wright agglutination tests were positive in all cases. Three cases of neurobrucellosis treated with a combination of rifampicin, doxycycline and trimetoprim-sulphamethoxazole for a period of six months and they became disease free, completely. As a conclusion, neurobrucellosis should be considered especially in the differential diagnosis of meningitis of undetermined origin where brucellosis is endemic like Turkey and other Mediterranean basin countries.

Key Words: Neurobrucellosis, Diagnosis, Treatment

[#] Bu olgu sunumu, KLİMİK 2005 Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Bruselloz *Brucella* türü mikroorganizmaların neden olduğu, çoğu hastalığa özgü olmayan ateş, halsizlik, kilo kaybı, baş ağrısı gibi semptom ve bulgularla seyreden zoonotik bir enfeksiyondur.

Bruselloz ciltteki kesi ya da sıyrıklardan direkt temas, pastörize edilmemiş süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi veya aerosollerin inhalasyonu yoluyla enfekte hayvanlardan insanlara geçmektedir. Başlıca retikuloendotelial sistemi etkileyen brusellozda olağan dışı tutulumlar da görülebilir^[1]. Bruselloz hemen her sistem ve organı tutabilmekle birlikte sıklıkla etkilenen bölgeler; osteoartiküler tutulum (%10-80), hepatosplenomegali (%20-30), genitoüriner tutulum (%2-40), santral sinir sistemi (SSS) tutulumu (%2-5) olarak izlenmektedir^[2]. Brusellozda SSS tutulumu sıklıkla; menenjit, meningoensefalit, beyin apsesi, epidural apse, miyelit, radikülit ve demiyelinizan veya meningoasküler sendromlar şeklinde gözlenmektedir^[3,4]. Bazı hastalarda nörolojik bulgular ortaya çıkar ancak sistemik bulgular veya semptomlar görülmez^[5]. Bu çalışmada, hastanemizdeki 1990-2004 yılları arasında saptanan üç nörobruselloz olgusu sunularak irdelenmiş ve ülkemizde prevalansı yüksek olan brusellozun bu nadir görülen komplikasyonunun hatırlatılması amaçlanmıştır.

OLGU SUNUMU

Olgu 1

Yirmi bir yaşında erkek hasta, servisimize yatırılışından 10 gün kadar önce başlayan baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik ve çift görme yakınmaları ile mü-

racaat etti. Çocukluğunda geçirilmiş akut romatizmal ateş ve apendektomi dışında özgeçmiş ve soygeçmişinde önemli bir özellik bulunmayıp, şoför olarak çalışmakta idi. İlk olarak nöroloji servisine müracaat eden hastanın fizik muayenesinde; iki taraflı lateral bakışta kuvvet kaybı ve bilateral papil ödemi saptandı. Hemogram ve rutin biyokimyasal incelemeleri normal olarak saptanan hastanın kontrastlı beyin spiral bilgisayarlı tomografi ve beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde patoloji tespit edilmemesi üzerine hastaya "psödötümör serebri" tanısı ile dek-sametazon (16 mg/gün) tedavisi başlandı. Tedavinin 10. gününde şikayetleri artan, ateşi 39°C olan ve ense sertliği gelişen hastaya lomber ponksiyon (LP) yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) örneğinin incelenmesinde protein 1107 mg/dL, glukoz 29 mg/dL, hücre; lenfosit 65/mm³ ve pandy; (2+) olarak bulundu, bakteri izole edilemedi. Çekilen kontrol MRG'de sağ hemisferde belirgin bilateral parietal meningeal yapılarda ve tentorium serebellide postkontrast incelemede yoğun sinyal artımı tespit edildi. Serum rose-bengal testi pozitif olarak saptanan hastada serum brucella standart tüp aglutinasyon (STA) 1/320, BOS STA 1/320, BOS ve serumda Brucella-ELISA IgG pozitifliklerinin saptanması üzerine nörobruselloz tanısı konularak rifampisin (1 x 600 mg/gün), trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) (2 x 160/800 mg/gün) ve doksisisiklin (2 x 100 mg/gün) tedavileri başlandı (Tablo 1,2). Tedavinin ikinci gününden itibaren klinik düzelme izlenen hasta tedavisinin birinci ayında taburcu edilerek takibe alındı.

Tablo 1. Nörobruselloz olgularının BOS bulguları

Olgu	Görünüm	Protein (mg/dL)	Glukoz (mg/dL)	Hücre (lenfosit/mm ³)	Pandy	Kültür
1	Berrak	1107	29	65	++	-
2	Bulanık	910	32	160	++	+
3	Berrak	3191	11	480	+++	-

BOS: Beyin omurilik sıvısı.

Tablo 2. Nörobruselloz olgularının serolojik bulguları

Olgu	Serum STA	BOS STA	Serum ELISA ile Brucella IgG	BOS ELISA ile Brucella IgG	Serum/BOS Rose Bengal
1	1/320	1/320	+	+	+
2	1/1280	1/320	Bakılamadı	Bakılamadı	+
3	1/320	1/80	Bakılamadı	Bakılamadı	+

STA: Standart tüp aglutinasyonu, BOS: Beyin omurilik sıvısı.

Olgu 2

Yirmi iki yaşında erkek hasta yaklaşık beş gün kadar önce başlamış olan ateş, sol gözde yanma, çift görme, gözlerde sağa lateralizasyon güçlüğü, diz ve bel ağrıları ile servisimize müracaat etti. Hasta hayvancılıkla uğraşmakta olup özgeçmişinde ve soygeçmişinde önemli bir özellik mevcut değildi. Hastanın fizik muayenesinde ateş 38.2°C, derin tendon refleksleri hipoaktif, TCR bilateral fleksör saptandı, diğer sistem bulguları normal olarak bulundu. Kontrastlı kranial MRG bulguları normal olarak değerlendirildi. Elektroensefalografi incelemesinde şüpheli anormal istirahat ve aktivasyon dalgaları saptandı. Yapılan LP'de BOS bulanık görünümde olup pandy; (+2) pozitif, protein; 910 mg/dL, glukoz; 32 mg/dL, hücre; 170/mm³ (160 lenfosit, 10 parçalı) olarak saptandı. Serum STA 1/1280, BOS STA ise 1/320 olarak saptandı. BOS kültüründe de *Brucella* spp. üremesi üzerine hastaya rifampisin (1 x 600 mg/gün), TMP-SMZ (2 x 160/800 mg/gün) ve doksisisiklin (2 x 100 mg/gün) tedavileri başlandı (Tablo 1,2). Tedavinin başlangıcından beş ay sonra yapılan kontrol LP'de tüm bulgular normal olarak saptandı.

Olgu 3

Yirmi beş yaşında erkek hasta servisimize yatışından üç gün kadar önce baş ağrısı yakınmasıyla nöroloji servisine başvurmıştı. Daha sonra şuur bulanıklığı ve ateş yakınmaları ortaya çıkan hastanın özgeçmişinde altı aydır devam eden bel ağrısı yakınması mevcuttu. Elektrikçilikle uğraşan hastanın ailesi hayvancılıkla geçinmekteydi. Fizik muayenede ateş 38.8°C, şuuru açık ancak oryantasyon ve kooperasyonu bozuk, minimal dışa bakış kısıtlılığı ve hepatomegali saptandı. BOS örneği berrak görünümde ve renksizdi. BOS incelemelerinde pandy; (+3) pozitif, protein; 3191 mg/dL, glukoz; 11 mg/dL, hücre; 480 lenfosit/mm³ olarak saptandı. Serum STA 1/320, BOS STA 1/80 olarak ölçüldü. BOS kültüründe bakteri izole edilemedi (Tablo 1,2). Kranial bilgisayarlı tomografi (BT) normal olarak sonuçlandı. Hastaya rifampisin (1 x 600 mg/gün), TMP-SMZ (2 x 160/800 mg/gün) ve doksisisiklin (2 x 100 mg/gün) tedavileri başlandı. Tedaviye başladıktan altı ay sonra yapılan kontrol LP'de tüm bulgular normal olarak saptandı.

TARTIŞMA

Bruselloz Akdeniz ve Ortadoğu ülkeleri dahil olmak üzere, dünyanın birçok bölgesinde görülmektedir. Tüm dünyada her yıl yaklaşık 500.000 yeni bru-

selloz olgusu ortaya çıkmaktadır. Çeşitli tarihlerde yapılan çalışmalarda ülkemizde bruselloz için seropozitiflik %2-6 olarak bildirilmiş olup Sağlık Bakanlığı verilerine göre 2004 yılı vaka sayısı 18.264'tür.

Nörobruselloz brusellozun nadir fakat en ciddi komplikasyonlarından birisidir. Sinir sistemi üzerine etkisi beyin, meninks, spinal kord, periferik sinirlere endotoksinler veya sitokinler aracılığıyla ya da basilinlerin direkt etkisiyle ortaya çıkabilir^[6]. Nörobrusellozun klinik belirtileri brusella bakterilerinin meninkslere olan afinitesi nedeniyle oldukça değişkendir. Bakteri hastalığın ilk evrelerinde BOS'a hematojen yayılımı ulaşır, daha sonra mikroorganizmanın sinir dokusunda yayılımı ile latent ya da klinik menenjit tablosu gelişir.

Nörobruselloz tanısı;

1. Nörolojik disfonksiyon (başka bir nörolojik hastalık ile açıklanamayan),
2. Lenfosit pleositozu ve protein yüksekliği gösteren anormal BOS bulguları,
3. *Brucella* için pozitif BOS kültürü veya kan ya da BOS'ta *Brucella* IgG aglutinasyon titresi,
4. Spesifik kemoterapi ile BOS lenfosit sayısı ve protein konsantrasyonunda önemli düzeyde düşmenin gösterilmesiyle konulabilir^[7,8].

Biz olgularımızda nörobruselloz tanısı için herhangi bir anormal BOS bulgusu ile birlikte aşağıdaki kriterlerden birisinin bulunması koşulunu aradık: BOS'ta *Brucella*'ya karşı oluşmuş aglutinin veya nonaglutinin antikorların gösterilmesi ve/veya BOS'ta *Brucella* izolasyonu. Nörobruselloz vakalarında yapılan BOS incelemesinde lenfositik pleositoz, düşük/normal glukoz, protein seviyesinde yükselme saptanır. BOS'ta IgG titreleri de yükselmiş bulunmakla birlikte genellikle serum titresine göre daha düşük düzeyde saptanır^[4,6,9]. BOS'ta antikor titresi serumda olduğu gibi tedavi ile geriler.

Brusellozun tanısı hasta serumunda brusella STA titresinde pozitiflik tespiti ve/veya kan veya doku kültür pozitifliği ile birlikte klinik özelliklerin varlığına bağlıdır. Çoğu yazar endemik olmayan bölgelerde semptomatik bir hastada STA titresinin 1/160 veya üzerinde olmasının önemli olacağını düşünür, ancak ülkemiz gibi endemik bölgelerde 1/320'den 1/640'a kadar veya daha yüksek titreler önemli kabul edilir^[10]. Bununla birlikte hiç spesifik tedavi almamış olan bir hastada var olan brusella STA pozitifliği çok düşük titrelerde de olsa göz ardı edilmemeli ve dikkatli yorumlanmalıdır. Etkenin

kültürde üreme zorluğu, gerekli sürenin dört-altı haftadan fazla olması, kan ya da kemik iliği kültür pozitifliğinin yalnızca %50-70 hastada saptanması brusellozun tanısında başka seçeneklerin aranmasına yol açmıştır. ELISA yöntemi bu amaçla kullanıma girmiştir^[7]. Olgularımızın sadece bir tanesinde BOS'ta *Brucella* kültürü pozitif olarak saptandı. ELISA yöntemi daha duyarlı bir test olmakla birlikte sadece bir hastamızda inceleme yapılabilmiş ve pozitif olarak saptanmıştır.

Nörobruselloz baş ağrısı ve nöropsikiyatrik bulgularla giden ateşli hastalık şeklinde ya da direkt SSS invazyonu biçiminde ortaya çıkabilir. Brusellozdaki nörolojik komplikasyonlar; subakut veya kronik meningoensefalit, akustik sinir tutulumu en yaygın olmakla birlikte kranial sinir tutulumu, hemiparkinsonizm, korea, intrakranial hipertansiyon, miyozit, beyin apsesi, mikotik anevrizma ve spinal kord kompresyonu sendromu gibi değişik klinik tablolarla kendini gösterebilir^[11]. Nörobruselloz olgularında sıklıkla görülen nörolojik semptomlar baş ağrısı, ateş, meninks irritasyon bulguları, kranial sinir tutulumu bulguları, ataksi, tremor, psödotümör serebri, psikiyatrik semptomlar, depresyon, amnezi, psikoz, ajitasyon, kişilik değişiklikleri, öfori olarak daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir^[7,8].

Nörobruselloz direkt SSS invazyonu olarak değerlendirildiğinde insidans %2-5 olarak görülmektedir. Bizim üç olgumuzda da SSS tutulumunu gösteren bulgular tespit edilmiştir. Meninks irritasyon bulguları daha sık saptanmakla birlikte sadece bir olguda ense sertliği saptadık, ancak her üç olguda da kranial sinir tutulumunu tespit ettik^[12]. Nörobrusellozun kranial BT ve MRG bulguları tamamen normal olabilir ya da spesifik MRG ve BT bulguları olmakla birlikte kortikal atrofi, minimal genişlemiş ventriküller, meningeal tutulum, granülomatöz inflamasyon, beyaz cevherde değişiklikler, vasküler bulgular, kontrast tutmayan hipodens alanlar izlenebilmektedir^[13]. Bizim olgularımızdan birisinde meninks tutulumuna ait görüntüler tespit edildi, diğer iki olgumuzun kranial MRG incelemesi normal olarak değerlendirildi.

Brusellozun tedavisinde Dünya Sağlık Örgütü altın standart olarak doksisisiklin (200 mg/gün) + rifampisin (600 mg/gün) altı hafta veya doksisisiklin (200 mg/gün) altı hafta + streptomisin (1 g/gün intramusküler) üç hafta olarak önermektedir^[14]. Nörobruselloz tedavisinin süresi ve içeriği konusunda tam bir görüş birliği olmamakla birlikte doksisisiklin + rifampisin + TMP-SMZ veya seftriakson kombinasyonlarından bir tanesinin üç ile altı ay arasında kullanılabileceği yönünde bilgiler bulunmaktadır^[2,3,12,15]. Biz olgularımıza altı ay süreyle doksisisiklin, rifampisin ve TMP-SMZ kombinasyonu tedavisini uyguladık. Hastalar aylık olarak kontrole çağrıldı ve altıncı ayın sonunda tedavi başarı ile sonlandırıldı.

Ülkemiz gibi bruselloz açısından endemik bölgelerde bile nörobruselloz nadir bir tablo olması nedeniyle kolaylıkla gözden kaçabilmektedir. Nörobruselloz, nörolojik semptomlarının çeşitliliği nedeniyle ancak anamnezden yakalanan ipuçları ile ön tanımlar arasında yer alabilir. BOS incelemesi, alınan kültür sonuçları ve seroloji tanı koymada yardımcı olabilirken bazı olgularda hiçbir pozitif bulgu olmamasına rağmen uygulanan tedaviye yanıt alınması tanıya götürebilir. Sekelsiz iyileşmenin yüksek oranda gerçekleştiği nörobruselloz olgularının, endemik bölgelerde özellikle tanı konulamayan menenjit olgularında mutlaka araştırılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Kochar DK, Kumawat BL, Agarwal N, et al. Central nervous system brucellosis presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998;36:297-301.
2. Sei del G, Pardo CA, Newman-Toker O, Olivi A, Eberhart CG. Neurobrucellosis presenting as leukoencephalopathy the role of cytotoxic T lymphocytes. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:374-7.
3. Koussa S, Tohme A, Ghayed E, Nasnas R. Neurobrucellosis: Clinical features and therapeutic responses in 15 patients. *Indian Pediatrics* 2003;40:565-8.
4. Bashir R, Zuheir AK, Edward JH, et al. Nervous system brucellosis: Diagnosis and treatment. *Neurology* 1985; 35:1576-81.
5. Kızılkılıç O, Turunç T, Yıldırım T, Demiroğlu YZ, Hurcan C, Uncu H. Successful medical treatment of intracranial abscess caused by *Brucella* spp. *J Infect* 2005;51:77-80.
6. Walid M, Al-Sous, Saeed Bahlega, et al. Neurobrucellosis clinical and neuroimaging correlation. *Am J Neuroradiol* 2004;25:395-401.
7. 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.
8. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiröz AP. Central nervous system brucellosis presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998;36:297-301.
9. Hatipoğlu CA, Yetkin A, Ertem GT, Tulek N. Unusual clinical presentations of brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2004;36:694-7.
10. Şahin İ, Arabacı F, Şahin HA, Üstün Y, Mercan R, Eminov L. Brusellozda böbrek tutulumu. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg* 2003;12:20-3.

11. Eren S, Bayam G, Ergönlü Ö, et al. Cognitive and emotional changes in neurobrucellosis. *J Infect* 2006;53:184-9.
12. Bingöl A, Togay-İşıkay C. Neurobrucellosis as an exceptional cause of transient ischemic attacks. *E J Neurol* 2006;13:544-8.
13. Young EJ. *Brucella* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier, Churchill, Livingstone, 2005:2669-74.
14. Pappas G, Solera J, Alentidis N, Tsianos E. New approaches to the antibiotic treatment of brucellosis. *Int J Antimicrob Agents* 2005;26:101-5.
15. Erdoğan FF, Gültekin M, Yıkılmaz A, Ersoy AÖ, Durak AC. Papil ödemi bulgusu olan subakut meningoensefalitli nörobruselloz olgusu. *Erciyes Tıp Derg* 2006;28:100-2.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Vedat TURHAN

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Servisi

Tıbbiye Caddesi

34668 Üsküdar-İSTANBUL

E-posta: vedatturhan@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 19.04.2007

Kabul Tarihi: 02.02.2008