

Seronegatif Brusella Oligoartriti: Gecikmiş Tanı Alan Bir Olgu Sunumu

Seronegative Brucellar Oligoarthritis: A Case Report with Delayed Diagnosis

Nuran AKMIRZA INCI¹, İlhami ÇELİK², Filiz ÜNLÜ³

¹ SB Şehitkamil Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Gaziantep, Türkiye

² SB Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, Kayseri, Türkiye

³ SB Şehitkamil Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji, Gaziantep, Türkiye

ÖZET

Bruselloz multisistemik bir hastalık olması ve değişik klinik şekillerde ortaya çıkması nedeniyle çoğunlukla tanı karmaşasına neden olan bir enfeksiyon hastalığıdır. Bu yazıda ateş, bilateral diz eklemlerinde ağrı ve şişlik nedeniyle başvuran, seronegatif olduğu için tanısı geciken bir olgu sunulmuştur. Brusellozda bilateral diz eklemi tutulumu oldukça nadirdir. Ülkemiz gibi brusellozun endemik olduğu bölgelerde septik artritli hastaların tanısında sinovyal sıvının mikrobiyolojik incelemesinin önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bruselloz, Septik artrit, Sinovyal sıvı

SUMMARY

Seronegative Brucellar Oligoarthritis: A Case Report with Delayed Diagnosis

Nuran AKMIRZA INCI¹, İlhami ÇELİK², Filiz ÜNLÜ³

¹ Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Sehitkamil State Hospital, Gaziantep, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Kayseri Training and Research Hospital, Kayseri, Turkey

³ Department of Microbiology and Clinical Microbiology, Gaziantep Sehitkamil State Hospital, Gaziantep, Turkey

Brucellosis is an infectious disease that causes confusion and diagnostic dilemma because it is a multisystem disease that appears in different clinical forms. In this study, we describe a case who presented with pain and edema in both knees, with a delayed diagnosis of brucellosis because of the seronegativity. Bilateral involvement of the knees is quite uncommon in brucellosis. We emphasize the importance of the microbiological examination of the synovial fluid in patients with septic arthritis since brucellosis shows endemicity in regions like our country.

Key Words: Brucellosis, Septic arthritis, Synovial fluid

GİRİŞ

Bruselloz; ateş, iştahsızlık, halsizlik, kas ve eklem ağrıları gibi nonspesifik bulgulardan, tutulan organa ait spesifik belirtilere kadar değişen farklı klinik tablolar ile seyredabilen zoonotik bir infeksiyon hastalığıdır.

Brusellozun osteoartiküler komplikasyonlarının sıklığı %10-85 arasında bildirilmektedir^[1]. Sakroileit ve başlıca alt ekstremitte büyük eklemlerinin (kalça, diz ve ayak bileği) artriti infeksiyonun en yaygın osteoartiküler tutulum yerleridir^[2].

Brusellozun tanısında altın standart etkenin izolasyonu olmakla birlikte, serolojik incelemeler, erken tanı koymak amacıyla sıkça başvurulan yöntemlerdir. Ancak brusellozlu olguların %1-5'inde antikorların hiç oluşmadığı görülmektedir. Seronegatif bruselloz olarak adlandırılan bu tür olgularda tanı koymanın tek yolu etkenin izolasyonudur^[3,4].

Bu yazıda oligoartriküler tutulum gösteren seronegatif brusella septik artriti sunulmuştur.

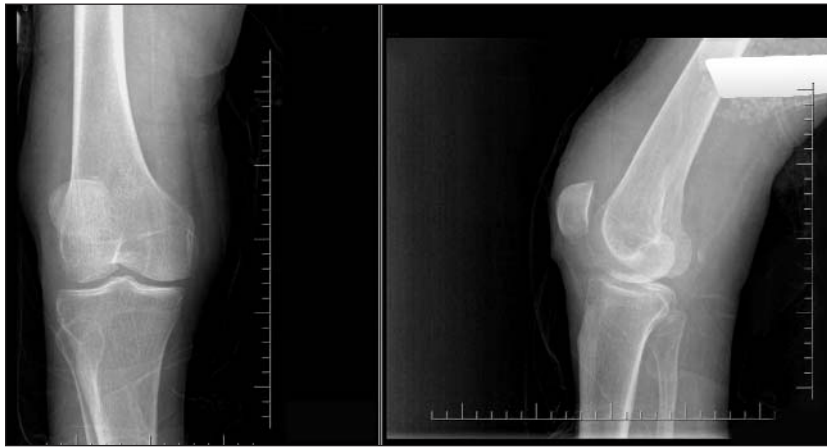
OLGU SUNUMU

Yetmiş iki yaşında erkek hasta, yaklaşık 10 gündür her iki dizinde ağrı ve şişlik şikayetiyle ortopedi polikliniğine başvurmuş. Hastaya direkt grafi çekilmiş, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif protein (CRP) tetkiki yapılmış. CRP ve ESH değerleri yüksek olan hasta septik artritis ön tanısı ile infeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiş. Hastanın anamnezinde 10-15 gündür sağ dizinde şişlik, ağrı ve ısı artımı; sol dizinde ise şişlik olmadan ağrı ve ısı ar-

tımı olduğu, ateş ve terlemesinin çok fazla olmadığı öğrenildi. Epidemiyolojik anamnezinde köyde yaşadığı fakat hayvancılıkla uğraşmadığı; öz geçmişinde altı aydır kronik hepatit C tanısı ile izlendiği öğrenildi. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, aksiller ateşi 37.2°C, nabız 72/dakika, kan basıncı 130/80 mmHg idi. Sağ dizde sol dize göre 7 cm çap farkı, ısı artımı, fluktuasyon veren şişlik ve hareketle ağrı mevcuttu. Sol dizde ise sadece ısı artımı ve hareketle ağrı mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri normaldi.

Laboratuvar incelemesinde; lökosit 11.300/mm³ (%80.8 nötrofil, %12.7 lenfosit, %7.3 monosit); hemoglobin 11.9 g/dL, hematokrit %35, trombosit 347.000/mm³, ESH 58 mm/saat, CRP 94 mg/L, romatoid faktör negatif idi. Diğer biyokimyasal değerleri ve idrar tetkiki normaldi. Septik artritis ön tanısı ile her iki poliklinik tarafından yatış önerilmesine rağmen hasta yatışı kabul etmedi. Rose Bengal ve brusella standart tüp aglütinasyon (STA) testleri negatif olarak rapor edildi. Hastaya sağ diz eklem ponksiyonu yapıldı ve sinovyal sıvısının incelemesinde; 1200 hücre/mm³ (%60 lenfosit, %40 polimorfonükleer lökosit) saptandı. Sinovyal sıvı kan kültür şişesine ekildi. Çekilen eklem direkt grafisinde; sağ diz eklemi çevresinde yumuşak doku şişliği ve ödem, diz ekleminde tibial yüzde daha belirgin olmak üzere skleroz artışı ve hastanın yaşı dikkate alındığında eklem aralığında genişleme tespit edildi (Resim 1). Hastanemizde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sistemi bulunmadığından hastaya diz MRG'si yapılamadı.

Hastaya ampirik olarak siprofloksasin 1000 mg/gün PO ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç teda-



Resim 1. Tedavinin başlangıcında sağ diz anterior-posterior ve yan grafiği.

visi başlandı ve bir hafta sonra kontrol önerildi. Bir hafta sonra kontrole gelen hastanın şikayetlerinin gerilemekle birlikte tamamen düzelmediği izlendi. Fizik muayenede sağ dizdeki şişlik ve çap farkı azalmıştı. Her iki dizde minimal ısı artımı ve ağrı devam ediyordu. Tam kan sayımında; lökosit $10.200/\text{mm}^3$, hemoglobin 12 g/dL, hematokrit %35, trombosit $287.000/\text{mm}^3$, ESH 40 mm/saat, CRP 68 mg/L idi. Brusellacapt test (Vircell SL, Granada, Spain) çalışıldı, negatif sonuçlandı. Eklem ponksiyon kültürü henüz sonuçlanmadığından tedavinin devamına karar verildi ve bir hafta sonra tekrar kontrol önerildi.

Siprofloksasin tedavisinin 12. gününde eklem ponksiyon kültüründe üreme olduğu gözlemlendi ve izole edilen suş *Brucella melitensis* olarak tanımlandı^[5]. Hasta 14. günde kontrole geldiğinde şikayetlerinin biraz daha azaldığı izlendi. Hastaya durumu anlatılarak yatışı yapıldı. Fizik muayenesinde genel durumu iyi, vital bulguları stabil, bilateral dizlerde minimal ısı artışı ve sağ dizde 2 cm çap farkı mevcuttu. Hastanın STA ve brusellacapt testleri tekrar edildi, negatif olarak sonuçlandı. Ateşi olmasına rağmen kan kültürü alındı. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Mevcut tedavisine doksisisiklin 200 mg/gün ve rifampisin 600 mg/gün eklendi.

Kombine tedaviye geçildiği dönem başlangıç kabul edilerek tedavi altı haftaya tamamlandı. Tedavi sonunda hastanın şikayeti yoktu ve laboratuvarında ESH 18 mm/saat, CRP 4 mg/L ve beyaz küre $9900/\text{mm}^3$ idi. Tedavinin son haftasında çekilen direkt grafide; eklem çevresindeki yumuşak doku şişliğinin kaybolduğu ve eklem aralığının yaşı ile uyumlu olarak daraldığı gözlemlendi (Resim 2).

Altıncı haftada tedavisi kesilen hastanın üç ve altıncı aylardaki kontrollerinde herhangi bir şikayeti yoktu ve laboratuvar değerleri normaldi.

TARTIŞMA

Bruselloz insan vücudunda herhangi bir organı etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. Eklem tutulumu akut veya subakut bruselloz seyri sırasında görülebilir ve değişken şiddette inflamasyona neden olabilir. Genellikle eklemde akut septik artrit daha az destrüksiyona neden olur^[6]. Hastalarda genellikle monoartriküler tutulum görülmesine rağmen Batlle ve arkadaşları olgularının %18'inde eş zamanlı bir eklemde daha fazla eklemde tutulum olduğunu, bunların da %12'sinde iki eklemde tutulum saptadıklarını bildirmişlerdir^[7]. Olgumuz da bilateral dizlerde ağrı, ısı artımı ve özellikle sol dizde fluktuasyon ve çap farkı olması nedeniyle oligoartriküler tutulum olarak değerlendirildi.

Brusella artritinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Gotuzzo ve arkadaşları iki patolojik mekanizmayı desteklemektedir: Septik ve reaktif form^[8]. Septik form daha sık görülür ve muhtemelen diğer bakteriyel artritlerde olduğu gibi kan akımı aracılığıyla oluşmaktadır^[9]. Diğer yandan sinovyal sıvı veya dokudan brusella bakterilerinin üretilebilmesi septik form teorisini desteklemektedir^[10].

Brusella artritinde predispozan faktörler de net olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlığı (HLA B27) destekleyen çalışmalar olmakla birlikte bu durum doğrulanmamıştır^[11,12]. Bakteriyel ürünlerin, ekzotoksinlerin, endotoksinlerin veya peptidoglikan gibi bak-



Resim 2. Tedavinin altıncı haftasında sağ diz anterior-posterior ve yan direkt grafiği.

teriyel komponentlerin ve bakteriyel ya da postinfektif artritlerin patofizyolojisinde etkili olan dolaşımdaki immün komplekslerin brusella artritindeki rolü de tartışmalıdır^[13].

Brusellozun, birçok farklı organ tutulumu ile seyretmesi ve dolayısıyla farklı klinik görünümle ortaya çıkması tanıda güçlük yaratmaktadır. Bakterinin izolasyonu kesin tanı koydursa da, bakterinin geç ve güç üremesi nedeniyle kültür sonuçlarının geç alınması, özellikle de tipik bir seyir göstermeyen olguların önceden birçok değişik antibiyotik kullandıktan sonra başvurmaları tanıda serolojik yöntemlere sıkça başvurulmasını gerektirmektedir. Ancak brusellozlu olguların %1-5'inde antikorların hiç oluşmadığı görülmektedir. Seronegatif bruselloz olarak adlandırılan bu tür olgularda tanı koymanın tek yolu, etkenin izolasyonudur^[3,4]. Olgumuzda da öyküde brusellozu düşündürecek unsurlar bulunmasına karşılık, serolojik testlerin ısrarla negatif olması ve sinovyal sıvı kültürünün geç sonuçlanması tanımızı geciktirmiştir.

Septik artritli hastalarda sinovyal sıvının aspirasyonu ve muayenesi teşhisinde oldukça faydalıdır. Diğer mikroorganizmaların neden olduğu septik artrit aksine brusella artritinde sıklıkla sinovyal sıvıda lenfomononükleer hücre hakimiyeti olan 50.000 hücre/mm³'ten daha az lökositöz mevcuttur^[14]. Press ve arkadaşları 3-14 yaş arası dokuz brusella artritli çocukta sinovyal sıvıda ortalama 9500 hücre/mm³ lökosit sayısı bildirirken, yedi çocukta 50.000 hücre/mm³'ten daha az olduğunu belirtmişlerdir^[15]. Andonopoulos ve arkadaşları ise beş brusella artritli hastada mononükleer hücrenin hakim olduğu ortalama 4460-8000 hücre/mm³ lökosit saptadıklarını bildirmişlerdir^[10]. Olgumuzda ise sinovyal sıvı incelemesinde 1200 hücre/mm³ saptandı ve lenfosit hakimiyeti mevcuttu.

Farklı örneklerde *Brucella* spp.'nin üretilmesi hastalığın teşhisinde temeldir. Son yıllarda klinik pratikte otomatize kan kültür sistemlerinin kullanılması hem etkenin üretilme oranlarını artırmış hem de teşhis süresini kısaltmıştır^[15]. Bu otomatize kan kültür sistemleri brusella artritli olan hastalarda sinovyal sıvı için kullanılabilir. BACTEC kültür sistemi kullanılarak bir hafta içinde 15 sinovyal sıvı kültürünün 14 (%93.3)'ünde üreme tespit edilebildiğini bildiren çalışmalar vardır^[16]. Hastanemizde BACTEC otomatize kültür sistemi henüz kurulmadığından kan kültürleri iki fazlı kan kültürü şişeleri (Gül Biyoloji Laboratuvarı/Türkiye) kullanılarak üretici firmanın önerileri doğ-

rutusunda çalışılmaktadır. Bu nedenle sinovyal sıvı kültürünün sonuçlanması yaklaşık iki hafta sürmüştür.

Osteoartiküler tutulumu olan olguların tedavisinde son günlerde genel yaklaşım relaps oranlarını azaltmak için doksisisiklin, rifampisin ve streptomisin kombinasyonunun altı hafta verilmesi şeklindedir^[17,18]. Unkomplike bruselloz hastalarında relaps oranları %3.6-4.5 iken fokal ve osteoartiküler tutulumu olan olgularda %10.6-11 gibi daha yüksek oranlardadır^[19]. Kinolonların, deneysel septik artrit tedavisinde etkili olduğu, klinik çalışmalarda da ilerleyici eklem destrüksiyonu ve relapsı önleyerek septik artrit tedavisinde oldukça etkili oldukları bildirilmiştir^[20]. Ayrıca Akova ve arkadaşlarının kinolonların oral biyoyararlanımının yüksek oluşu, dokuda yüksek konsantrasyonlara ulaşmaları, hücre içi penetrasyonlarının iyi olması ve brusella türlerine karşı in vitro aktivite göstermeleri nedeniyle, bu ilaçların brusella türleri gibi hücre içi bakterilerin neden olduğu infeksiyonlarda kullanılabilirliğini bildiren çalışmaları mevcuttur^[21]. Biz de olgumuzda başlangıçta ampirik olarak siprofloksasin (1000 mg/gün) başlamıştık. Hastamızın iki hafta sonraki kontrolünde sol dizindeki fluktuasyonun, çap farkının ve ağrının azalması kısmen de olsa siprofloksasine yanıt olarak değerlendirildi. Buna ek olarak sinovyal sıvı kültüründe *Brucella* spp. üremesi üzerine tedavisine doksisisiklin (200 mg/gün) ve rifampisin (600 mg/gün) ekleyerek kombine tedavi altı haftaya tamamlandı.

Sonuç olarak; ülkemiz gibi brusellozun endemik olduğu bölgelerde septik artrit ayırıcı tanısında bruselloz mutlaka düşünülmelidir. Ayrıca, brusellozun farklı klinik tablolar ile karşımıza çıkabileceği ve tanısında bazı sorunlarla karşılaşabileceğimiz bilinmelidir. Bu nedenle tanı aşamasında tanıya yardımcı olabilecek tüm yöntemler maksimum verimlilik ile kullanılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Mousa AR, Muhtaseb SA, Almudallal DS, Khodeir SM, Marafie AA. Osteoarticular complications of brucellosis: a study of 169 cases. *Rev Infect Dis* 1987;9:531-43.
2. 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.
3. Young EJ. Serologic diagnosis of human brucellosis: analysis of 214 cases by agglutination tests and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1991;13(Suppl 3): S359-S72.

4. Karakartal G, Tekeliođlu A. Bir seronegatif bruselloz olgusu. *İnfeksi Derg* 1987;1:133-5.
5. Bilgehan H. Çeşitli patojen bakteriler. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 3. Baskı. İzmir: Fakülteler Kitabevi, 2002:475-8.
6. Ibero I, Vela P, Pascual E. Arthritis of shoulder and spinal cord compression due to brucella disc infection. *Br J Rheumatol* 1997;36:377-81.
7. Batlle E, Pascual E, Salas E, Plazas J, Roman J, Vela P. Brucellar arthritis: a study of 75 prospectively collected patients. *Br J Rheumatol* 1989;28(Suppl 2):S25.
8. Gotuzzo E, Alarcon GS, Bocanegra TS, Carrillo C, Guerra JC, Rolando I, et al. Articular involvement in human brucellosis: a retrospective analysis of 304 cases. *Semin Arthritis Rheum* 1982;12:245-55.
9. Goldenberg DL, Reed JI. Bacterial arthritis. *N Engl J Med* 1985;312:764-71.
10. Andonopoulos AP, Asimakopoulos G, Anastasiou E, Bassars HP. Brucella arthritis. *Scand J Rheumatol* 1986;15:377-80.
11. Hodinka L, Gomor B, Meretey K, Zahumenszky Z, Géher P, Telegdy L, et al. HLA-B27 associated spondylarthritis in chronic brucellosis. *Lancet* 1978;1:499.
12. Al-Rawi ZS, Al-Khateeb N, Khalia SJ. Brucella arthritis among Iraqi patients. *Br J Rheumatol* 1987;26:24-7.
13. Bocanegra TS, Gotuzzo EH, Alarcon GS, et al. Circulating immune complexes in acute typhoid fever and brucellosis: correlation with disease activity [Abstract]. *Clin Res* 1981;29:381A.
14. Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Kılıç D, Kaygusuz S, Kara S, Aydın G, et al. A case of brucellar septic arthritis of the knee with a prolonged clinical course. *Rheumatol Int* 2005;25:69-71.
15. Press J, Peled N, Buskila D, Yagupsky P. Leukocyte count in the synovial fluid of children with culture-proven brucellar arthritis. *Clin Rheumatol* 2002;21:191-3.
16. Bannatyne RM, Jackson MC, Memish Z. Rapid diagnosis of Brucella bacteremia by using the BACTEC 9240 system. *J Clin Microbiol* 1997;35:2673-4.
17. El Miedany YM, El Gaafary M, Baddour M, Ahmed I. Human brucellosis: do we need to revise our therapeutic policy? *J Rheumatol* 2003;30:2666-72.
18. Bayindir Y, Sonmez E, Aladag A, Buyukberber N. Comparison of five antimicrobial regimens for the treatment of brucellar spondylitis: a prospective, randomized study. *J Chemother* 2003;15:466-71.
19. Solera J, Lozano E, Martinez-Alfaro E, Espinosa A, Castillejos ML, Abad L. Brucellar spondylitis: review of 35 cases and literature survey. *Clin Infect Dis* 1999;29:1440-9.
20. Waldvogel FA. Use of quinolones for the treatment of osteomyelitis and septic arthritis. *Rev Infect Dis* 1989;5:1259-63.
21. Akova M, Uzun Ö, Akalın HE, Hayran M, Ünal S, Gür D. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1831-4.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Nuran AKMİRZA İNCİ

SB Şehitkamil Devlet Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Gaziantep-Türkiye

E-posta: nurakinci@hotmail.com