

Nörobruselloz Olgularının Değerlendirilmesi

Kadriye Yaşar, Gönül Şengöz, Filiz Yıldırım, Özcan Nazlıcan

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Aksaray, İstanbul

ÖZET

Nörobruselloz olgularının değerlendirilmesi

Amaç: Bruselloz ülkemizde endemik bir enfeksiyon hastalığıdır. Brusellozda nörolojik semptomlar sık görülür. Merkezi sinir sistemi tutulumu ile seyreden nörobruselloz (NB) ise hastalığın nadir görülen bir klinik formudur.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda 2000–2003 yılları arasında kliniğimizde takip ve tedavi ettiğimiz altı nörobruselloz olgusu retrospektif olarak incelenmiştir. Tanı; klinik ve laboratuvar bulgularıyla beraber olguların dördünde beyin omurilik sıvısında (BOS) ve/veya hemokültürde *Brucella* cinsi bakterilerinin üretilmesiyle konmuştur.

Bulgular: Tedavi sonrası üç olgu tamamen, üç olgu ise nörolojik sekelle iyileşmiştir.

Sonuç: NB; ateş, baş ağrısı ve ense sertliği gibi klasik semptomlarla ortaya çıkabileceği gibi, işitme kaybı, polinöropati gibi nonspesifik nörolojik semptomlarla da karşımıza çıkabilir.

Anahtar kelimeler: Nörobruselloz, bruselloz, nörobrusellozda tanı

ABSTRACT

Evaluation of cases with neurobrucellosis

Objective: Brucellosis is an endemic infectious disease in Turkey. The neurological symptoms are common in brucellosis. Neurobrucellosis is a rare clinical form with central nervous system involvement.

Material and methods: In this study six neurobrucellosis cases treated and followed in our clinics between years of 2000-2003 were investigated. The diagnosis was confirmed by clinical and laboratory signs.

Results: Four of six cases were diagnosed with isolation of *Brucella* bacteria from cerebrospinal fluid (CSF) and blood culture. Three cases recovered completely and the other three cases recovered with neurological sequela.

Conclusion: Neurobrucellosis may manifest classical symptoms as fever, headache, nuchal rigidity or nonspecific neurological symptoms as hearing loss, polyneuropathy.

Key words: Neurobrucellosis, brucellosis, diagnosis of neurobrucellosis

Bakırköy Tıp Dergisi 2007;3:57-60

XXXI. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde (Kuşadası, 2004) poster olarak sunulmuştur

GİRİŞ

Bruselloz, hemen her çeşit sistemi tutabilen, değişik klinik tabloları ve komplikasyonları ile ülkemizde sık görülen bir zoonozdur. Primer olarak retikuloendotelial ve osteoartiküler sistemi tutar. Akut, subakut ve kronik seyirli olabilir.

Baş ağrısı, depresyon gibi merkezi sinir sistemine ait semptomların sık görülmesine karşılık NB vakaların ancak %2-5'inde görülür (1,2). Menenjit en sık görülen merkezi sinir sistemi (MSS) komplikasyonudur. Tipik NB tablosunda

ise; semptomların başlangıcından yaklaşık 3 ay sonra ortaya çıkan ve kronik gidiş ve ilerleme ile seyreden ensefalit, menenjit, myelit, demyelinizan sendrom, radikülopati, periferik nöropati, epidural, spinal, kranyal abse gibi çok çeşitli ve ağır klinik tablolar söz konusudur (1-4). Semptomlar nonspesifik olabildiği için kronik MSS enfeksiyonlarıyla ve migren, psikoz ve nöroz tabloları ile karışabilir (5). NB'de tanı; BOS'ta bakterinin üretilmesi, BOS'ta *Brucella* antikor titresinin gösterilmesi ve BOS bulguları (pleositoz, glikozda azalma ve proteinde artma) ile konur (6).

Çalışmamızda 2000–2003 yılları arasında kliniğimizde takip ve tedavi edilen altı NB olgusu sunulmuştur.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği'nde takip ve tedavi edilen altı NB olgusu retrospektif olarak

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Gönül Şengöz
Haseki EAH, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul
Telefon / Phone: +90-212-589-6245

Faks / Fax: +90-212-589-6229

Elektronik posta adresi / E-mail address: gonul.sengoz@sm34.gov.tr

Geliş tarihi / Date of receipt: 24 Nisan 2007 / April 24, 2007

Kabul tarihi / Date of acceptance: 22 Mayıs 2007 / May 22, 2007

irdelenmiştir.

NB tanısı, klinik ve laboratuvar özellikleri ile konulmuştur. Klinik olarak bruselloz ve MSS tutulumu olduğu düşünülen hastaların rutin laboratuvar tetkikleri yanında, serum ve BOS Wright testi, BOS incelemesi (lökosit sayısı, tipi, biyokimyasal özellikler, BOS kültürü, BOS'ta Brucella IgG ve IgM tespiti), kan kültürü, kranyal tomografi veya manyetik rezonans incelemesi (MRI) incelemesi yapılmıştır. Kan ve BOS kültürleri BACTEC 9050 ve 2003'te BACTEC 9240 (Becton Dickinson) cihazında çalışılmıştır.

Hastalara altı ay süreyle seftriakson, doksisisiklin, rifampisin, ko-trimoksazol, siprofloksasin antibiyotik seçeneklerinden, içinde doksisisilin bulunan üçlü kombinasyon tedavileri uygulanmıştır.

BULGULAR

İncelediğimiz altı olgunun ikisi kadın dördü erkek ve yaş aralığı 17-60 arasındaydı. Semptomların başlama süresi iki olguda bir ay, bir olguda altı ay ve üç olguda ise

Tablo 1: Semptom ve Bulgular

	n	%
Baş ağrısı	6	100
Terleme	5	83
Ateş	4	67
İşitme kaybı	3	50
Unutkanlık	3	50
Dengesiz yürüme	3	50
Ense sertliği	2	33
Meninks irritasyon bulgusu	2	33
Şuur bozukluğu	1	17
Gözde kayma	1	17
Polinöropati/Radikülopati	1	17

bir yıldan uzun bulunmuştur. Baş ağrısı, ateş ve terleme en sık saptanan bulgular olmuştur. Tablo 1 olgularımızın semptom ve bulgularını özetlemektedir.

Hastalara tanı; altı olgunun dördünde BOS bulguları ve klinik özelliklere ek olarak BOS ve/veya hemokültür pozitifliği ile konulmuştur. İki hastada BOS'tan, üç hastada kandan, bir hastada ise hem BOS hem de kandan Brucella cinsi bakteri izole edilmiştir. Kültür ile tanı konulamayan iki hastaya BOS'ta Brucella IgM ve IgG antikor pozitifliği saptanarak tanı konulmuştur. Olgularımızın BOS bulguları, kültür ve Wright testi sonuçları Tablo 2'de yer almaktadır.

Hastalarımızın ikisi akut, dördü kronik menenjit idi. Elektromyografi (EMG) ile kronik menenjitli bir olgumuzda polinöropati-radikülopati saptanmıştır. Kronik menenjitle gelen üç olguda başvuru sırasında işitme kaybı ve dengesizlik mevcuttu.

Tedavi protokolü olarak beş olgumuza ilk iki ay seftriakson, doksisisiklin ve rifampisin, sonraki dört ay ko-trimoksazol, doksisisiklin ve rifampisinden oluşan üçlü kombinasyon tedavisi planlanmıştır. Bu hastalardan ikisinde ko-trimoksazole yan etki gelişmesi üzerine tedaviye daha sonra siprofloksasinle devam edilmiştir. Sadece bir olguda seftriakson tedavisi üç hafta uygulandıktan sonra tedavi ko-trimoksazol, doksisisiklin ve rifampisin ile altı aya tamamlanmıştır.

Tedavi ile akut menenjitli olan iki olgu ve kronik menenjitli bir olgu tamamen, kronik menenjitli diğer üç olgu ise nörolojik sekelle iyileşmiştir.

TARTIŞMA

NB, brusellozun sık görülmeyen ancak ağır seyreden bir komplikasyonudur. Yayınlarda sıklığı %5'in altında

Tablo 2: Olgularımızın BOS bulguları, kültür ve serum aglütinasyon testleri

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4	Olgu 5	Olgu 6
BOS hücre sayısı (/mm ³)	70	500	150	52	31	28
BOS lenfosit %	68	98	70	60	70	60
BOS proteini (mg/dl)	93	1935	140	179	133	135
BOS glukozu (mg/dl)	41	21	20	24	35	48
BOS Rose-Bengal	+*	+	-†	+	+	+
Serum Rose-Bengal	+	+	+	+	+	+
BOS Wright	1/1280	1/320	-	1/40	-	-
Serum Wright	1/320	1/640	1/80	1/40	1/80	1/320
BOS kültürü	-	+	-	-	+	-
Kan kültürü	+	+	-	-	-	+
BOS immunglobulini	-	-	+	+	+	-

*: Pozitif, †: Negatif

bildirilmektedir (1,2,6). Ülkemizde NB sıklığı ile ilgili belirli bir oran yoktur. Brusellozlu hastaların irdelendiği değişik çalışmalarda Aygen ve arkadaşları %5 (7), Heper ve arkadaşları %2.7 (8) ve Bodur ve arkadaşları ise %17.8 (9) oranında NB olgusuna rastlamışlardır.

Menenjit NB'nin en sık karşılaşılan tablosudur. Akut ya da kronik şekilde gelişebilir. Olgularımızın ikisi akut menenjit tablosunda, diğer dördü ise kronik menenjit ve buna bağlı komplikasyonlarla kliniğimize başvurmuşlardır. Kronik olgulardan üçünde kliniğimize başvurduklarında 3-10 aydır devam eden ve giderek ilerleyen işitme kaybı ve yürümede dengesizlik şikayetlerinin bulunması dikkat çekici olmuştur. Çünkü NB'de kranyal kafa çifti tutulumu olabildiği bilinmektedir ama işitme kaybı nadir bir klinik tablodur (9,10,11).

Gerek çeşitli nörolojik bulgular nedeniyle nörolojik hastalıklarla karışabilmesi, gerekse de laboratuvar bulgularının değişkenlik göstermesi NB tanısını zorlaştırmaktadır. Hastaların BOS incelemesinde daha çok lenfosit hakimiyeti olan pleositoz ve BOS proteininde artış vardır. BOS glikoz düzeyi normal veya hafif azalmış olabilir. BOS kültüründe etkenin üretilmesi altın standarttır ancak, bu her zaman mümkün olmayabilir.

BOS'ta Brusella bakterilerine karşı oluşmuş spesifik antikorların gösterilmesiyle tanı konulabilir (1). Bu amaçla 3 farklı test (Rose Bengal, Wright, Ig M ve Ig G aranması) kullanılmaktadır. Olgularımızda Rose Bengal (RB) testi hepsinin serumunda, beşinin de BOS'unda pozitif saptanmıştır. BOS'ta antikor titreleri düşük olduğundan NB'de genellikle RB negatif olabilir (12). Serum Wright testi üç olguda anlamlı kabul edilen 1/160 titre ve üzerinde pozitif saptanmıştır. BOS Wright testi ise 3 hastada pozitif bulunmuştur. Serum Wright testi yüksek titrede pozitif olan üç olgunun kan kültüründe Brusella cinsi bakteri üremesi dikkat çekici olmuştur. İki olguda ise BOS ve kan kültürü negatif iken, BOS'ta Brucella IgM ve IgG antikorlarının pozitifliği ile tanı konabilmiştir.

Altı olgunun ikisinde BOS kültürü pozitif idi. Genel olarak dünyada BOS kültüründe üreme oranı %30 civarındadır (3,6). McLean ve arkadaşları 4/14 olguda (1), Bodur ve arkadaşları 3/13 olguda (2), Akdeniz ve arkadaşları 2/5 olguda (4), Heper ve arkadaşları 3/9 olguda (6), Aygen ve arkadaşları 3/10 olguda (7) BOS'ta etkeni izole edebilmiş-

lerdir. Çalışmamızda 2/6 olguda BOS kültüründe, 3/6 olguda ise kan kültüründe etken üretilmiştir. Yüce ve arkadaşları (13) 20 yılda değişik merkezlerde izlenen 117 NB olgusunun tanı kriterlerini incelemişler, özellikle endemik bölgelerde nedeni açıklanamayan nörolojik belirtiler varlığında NB'den şüphelenilmesi gerektiğini, serum ve BOS'ta etkene karşı oluşmuş antikorların Rose Bengal, Wright testi, ELISA gibi yöntemlerle ortaya konmasının gerekli olduğunu vurgulamışlardır.

NB tedavisi tartışmalıdır. Klasik bruselloz tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılan tetrasiklin ve streptomisin gibi ilaçların BOS'a geçişi yeterli olmadığından kullanımı uygun değildir (14). Ancak doksisisiklin, rifampisin, seftriakson, ko-trimoksazol BOS'a iyi geçtikleri için NB tedavisinde tercih edilen ilaçlardır. Tedavi şeması olarak içinde doksisisiklinin mutlaka bulunduğu ikili veya üçlü kombinasyon tedavileri önerilmektedir. Kinolonlar ve seftriaksonun bruselloz tedavisindeki etkinliği çeşitli çalışmalarla gösterildiğinden, olgularımızın tedavisinde içinde doksisisiklinin olduğu ve seftriakson, rifampisin, ko-trimoksazol ve siprofloksasininden ikisinin eklendiği üçlü kombinasyon tedavileri uygulanmıştır (15,16,17). NB'de tedavi süresinin hastanın kliniğine ve verdiği cevaba göre değişmekle beraber ortalama üç aydan az olmaması gerektiği konusunda görüş birliği vardır. Tedaviye cevabın geç olduğu kronik ve problemlili hastalarda ise süre altı aya kadar uzatılabilir (1). Olgularımızın hepsine ilk iki ay seftriakson, doksisisiklin ve rifampisinden oluşan kombinasyon tedavileri uygulanmış, üçüncü aydan itibaren ko-trimoksazol ya da yan etki görülen olgularda siprofloksasin ile tedavi altı aya tamamlanmıştır.

NB, diğer menenjitlerle kıyaslandığında mortalitesi düşük bir MSS enfeksiyonudur. Olgularımıza uyguladığımız altı aylık tedavi süresi sonunda akut menenjitli olan iki olgu ile kronik menenjitli bir olgu tamamen, kronik menenjitli diğer üç olgu ise nörolojik sekelle iyileşmiştir.

Brusellozun endemik olduğu ülkemizde, çeşitli nörolojik tablolarla başvuran hastalarda NB mutlaka akla gelmeli, BOS'ta buna uygun serolojik incelemeler yapılmalıdır. Çünkü hastalığın prognozu erken tanı ve tedavi ile etkilenebilmektedir. Tedavide BOS'a geçişi iyi olan ajanlar en az üç ay süreyle uygulanmalı, hastanın klinik cevabına göre bu süre gerekirse 6-9 aya uzatılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 582-590.
2. 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: 94-97.
3. Kochar DK, Kumawat BL, Agarwal N, et al. Meningoencephalitis in beucellosis. *Neurol India* 2000; 48: 170-173.
4. Akdeniz H, Irmak H, Anlar O, Demiroz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998; 36: 297-301.
5. Felek S, Kılıç SS, Akbulut A, ve ark. Kronik rekürren *Brucella* meningoensefaliti: bir olgu bildirisi. *Klimik Derg* 1993; 6: 42-44.
6. Heper Y, Yılmaz E, Akalın H, Mistık R, Helvacı S. Nörobruselloz: 9 olgunun irdelenmesi. *Klimik Derg* 2004; 17: 99-102.
7. Aygen B, Sumerkan B, Kardas Y, Doganay M, Inan M. Brucellosis: Evaluation of 183 cases. *Klimik Derg* 1995; 8: 13-16.
8. Heper Y, Yılmaz E, Akalın H, Mistık R, Helvacı S. Nörobruselloz: 9 olgunun irdelenmesi. In: Ozturk R, Eraksoy H (editors). XI. Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi Program Kitabı, İstanbul: Golden Print, 2003: s. 289.
9. Bodur H, Çevik MA, Erbay A, Korkmaz M, Eren SS. 7 ve 8. kranyal sinir tutulumlu iki nörobruselloz olgusu. In: X. Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi Program Kitabı, Adana, 2001: s. 312.
10. Bucher A, Gaustad P, Pape E. Chronic neurobrucellosis due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 223-226.
11. Thomas R, Kameswaran M, Murugan V, Okafor BC. Sensorineural hearing loss in neurobrucellosis. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 1034-1036.
12. Sanchez-Sousa AS, Torres C, Campello MG, et all. Serological diagnosis of neurobrucellosis. *J Clin Pathol* 1990; 43: 79-81.
13. Yüce A, Karaca B, Çakır N. Nörobruselloz tanısında sorunlar. In: Ozturk R, Eraksoy H (editors). XI. Klinik Mikrobiyoloji ve Infeksiyon Hastalıkları Kongresi Program Kitabı, İstanbul: Golden Print, 2003: s. 288.
14. Solera J, Martinez-Alfaro E, Espinosa A. Recognition and optimum treatment of brucellosis. *Drugs* 1997; 53: 245-256.
15. El S, Ural S, Kaptan F, Müftüoğlu I, Coşkun NA. Bruselloz tedavisinde siprofloksasin/rifampisin kombinasyonunun etkinliğinin ve güvenilirliğinin doksiklin/rifampisin kombinasyonunki ile karşılaştırılması: Prospektif bir çalışma. *Klimik Derg* 1998; 11: 85-87.
16. Taşyaran MA, Kaya A, Aktaş O, Yılmaz Ş. Ceftriaxone in the treatment of acute brucella meningitis. *The New J Medicine* 1995; 12: 120-121.
17. Akova M, Uzun O, Akalın HE, Hayran M, Unal S, Gür D. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1831-1834.