

Nörobruselloz: 9 Olgunun İrdelenmesi

Yasemin Heper, Emel Yılmaz, Halis Akalın, Reşit Mıstık, Safiye Helvacı

Özet: Brusellozda pek çok sistem yanında, santral sinir sistemi (SSS) tutulumu da olabilmektedir. Şuur değişiklikleri, ense sertliği gibi tipik bulgular her olguda saptanamayabilir ve olgular nonspesifik nörolojik bulgular ile karşımıza gelebilirler. Bu nedenle nörobrusellozun gerçek insidansı bilinmemektedir. Bu çalışmada 1986-2001 yılları arasında Uludağ Üniversitesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde izlenen 9 nörobruselloz olgusu klinik özellikleri, laboratuvar bulguları ve tedavileri açısından irdelenmiştir. Olguların tümünde serumda *Brucella* aglütinasyonu pozitif idi. Tüm olgularda lenfositler pleositoz ve beyin-omurilik sıvısında (BOS) düşük glikoz ile artmış protein düzeyleri saptanmış olsa da BOS'ta *Brucella* aglütinasyonu negatif olgular mevcuttu. Bakteri bir olguda hem kan hem BOS kültürlerinde, iki olguda BOS kültüründe, bir olguda ise kan kültüründe üretildi. Tedavide doksisisiklin, streptomisin, rifampisin, kotrimoksazol, seftriakson ve ofloksasinin yer aldığı üçlü kombinasyonlar uygulandı. Gastrointestinal kanama nedeniyle kaybedilen bir olgu dışında tüm olgular sekelsiz olarak iyileşti.

Anahtar Sözcükler: Bruselloz, nörobruselloz.

Summary: Neurobrucellosis. An analysis of 9 cases. Brucellosis may involve many organs or systems, including central nervous system (CNS). Typical signs of CNS involvement like changes in consciousness and stiff neck are not always existing in all patients. They may appear with nonspecific neurological signs and symptoms. Therefore the real incidence of neurobrucellosis is unknown. In this study, the clinical and laboratory characteristics and therapeutic approach of 9 cases of neurobrucellosis followed in our clinic between 1986-2001 were evaluated retrospectively. *Brucella* agglutination tests were positive in all cases. All cases had lymphocytic pleocytosis, elevated protein and decreased glucose levels in the cerebrospinal fluid (CSF) examination, but *Brucella* agglutination in CSF were negative in some cases. The bacteria had grown in one case in blood and CSF, in two in CSF, and in one in blood cultures only. Doxycycline, streptomycin, rifampin, trimethoprim-sulfamethoxazole, ceftriaxone and ofloxacin were used as triple combinations for therapy. Except one case who died from gastrointestinal bleeding, all cases recovered without any disability.

Key Words: Brucellosis, neurobrucellosis.

Giriş

Bruselloz, tedavi edilmediği zaman yıllarca sürebilen, iş-gücü kaybına yol açabilen, organ tutulumuna bağlı olarak çeşitli komplikasyonlara ve nadiren ölüme neden olabilen zoonotik ve sistemik bir enfeksiyondur. *Brucella* spp. hayvanlarda yaşam boyu enfeksiyona, düşük, sterilite ve mastite neden olur. Bruselloz tüm yabani ve evcil hayvanları etkilemektedir (1,2). Bulaşma sıklıkla cilt, konjunktiva, sindirim sistemi ve nadiren inhalasyonla olmaktadır. Bruselloz gelişmiş ülkelerde eradike edilmesine karşın, gelişmekte olan ülkelerde endemiktir (1). Brusellozda en yaygın komplikasyon osteoartiküler tutulumdur (3).

Kronik brusellozun en sık görülen semptomu baş ağrısı ve yorgunluktur. Ancak bu durum direkt olarak santral sinir sisteminin (SSS) tutulumu ile ilgili değildir. SSS'nin tutulumu nadirdir. 1887-1983 yılları arasında tüm dünyada toplam olarak 100 nörobruselloz olgusu bildirilmiştir. Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte %5'in altında olduğu belirtilmektedir (1,4-6). 1887'de Bruce, nörobruselloz nedeniyle ölen bir hastanın

otopsi materyalinde mikroorganizmayı göstermiş, nörobruselloz da 1896 yılında Hughes tarafından tanımlanmıştır (6,7). SSS tutulumu mikroorganizmanın direkt invazyonu sonucu akut, kronik, tekrarlayan menenjit, ensefalit, myelit, radikülit, kraniyal ya da periferik sinir tutulumu şeklinde olabilir (1,2,4,5,8). Nörobrusellozda tanı, beyin-omurilik sıvısında (BOS) bakterinin üretilmesi, BOS'ta herhangi bir titrede *Brucella* antikorlarının varlığı ve anormal BOS bulguları (hücre sayısının 10'un üstünde olması, BOS glikozunda azalma, BOS proteininde artma) ile konur (9).

Bu çalışmada 1986-2001 yılları arasında kliniğimizde izlediğimiz 9 nörobruselloz olgusu sunulmuştur.

Yöntemler

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğine başvuran ve nörobruselloz tanısı ile izlenen 9 olgu retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların yakınmaları, fizik muayene ve laboratuvar bulguları, tedavileri ve tedavi sonrası yanıtları değerlendirildi.

Nörobruselloz tanısı, BOS'ta bakterinin üretilmesi, herhangi bir titrede *Brucella* antikorlarının varlığı ve anormal BOS bulguları (hücre sayısının 10'un üstünde olması, BOS glikozunda azalma, BOS proteininde artma) ile konuldu.

Uludağ Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Görükle-Bursa

XI. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi (30 Mart-3 Nisan 2003, İstanbul)'nde bildirilmiştir.

Tablo 1. Dokuz Olgunun Semptom ve Klinik Bulguları

Semptom ve Bulgular	n	(%)
Ateş	8	(88.9)
Ense sertliği	8	(88.9)
Baş ağrısı	7	(77.8)
Bulantı ve kusma	5	(55.5)
Bilinç bozukluğu	5	(55.5)
Splenomegali	4	(44.4)
Konuşamama	3	(33.3)
Halsizlik	2	(22.2)
Terleme	2	(22.2)
Eklem ağrısı	2	(22.2)
Hepatomegali	2	(22.2)
Epileptik nöbet	1	(11.1)

Serolojik tanıda kan ve BOS'ta rose-Bengal aglütinasyon testi, standard tüp aglütinasyon testi, Coombs'lu *Brucella* aglütinasyonu kullanıldı. Kan kültüründen bakteri izolasyonu için, 1986-1993 yılları arasında Castenada şişesinde bifazik kan kültür besiyerleri, 1993-1995 yılları arasında Bactec 730, 1995 yılından itibaren Bactec 9000 kan kültür sistemleri kullanıldı (10). Bakteri izolasyonu için klasik yöntemler uygulandı (11).

Sonuçlar

İzlediğimiz 9 nörobruselloz olgusunun 5'i erkek, 4'ü kadındı; yaşları 23-71 (ortalaması 39.3 ± 14.8) arasında idi. Olgulardan ikisi çiftçiydi; biri 1 yıl önce gebeliği sırasında bruselloz tanısı olarak tedavi görmüştü. Hastaların yakınma ve fizik muayene bulguları Tablo 1'de sunulmuştur. Ateş, ense sertliği, baş ağrısı en fazla saptanan semptom ve bulgular idi.

Tablo 2'de 9 olgunun BOS bulguları, serum ve BOS'taki rose-Bengal ve *Brucella* aglütinasyon sonuçları sunulmuştur. *Brucella* spp. bir olguda hem kan hem BOS kültüründe, iki olguda BOS kültüründe, bir olguda ise kan kültüründe üretildi.

Tedavide streptomisin, tetrasiklin, doksisisiklin, rifampisin, trimetoprim/sülfametoksazol ve seftriaksondan oluşan 2'li veya 3'lü antibiyotik kombinasyonu uygulandı. İzlediğimiz olgulardan birinde (6 no'lu hasta) yatışının ikinci günü gastrointestinal sistem kanaması gelişti; nazogastrik irigasyon yapılan ve oral alımı kısıtlanan hastaya parenteral seftriakson, ofloksasin, trimetoprim/sülfametoksazol kombinasyonu uygulandı. Antibiyotik kombinasyonları ve tedavi süresi Tablo 3'te verilmiştir. Toplam tedavi süresi hastaların kliniği ve BOS bulgularına göre en az 60, en fazla 240 gün (ortalama 140.7 ± 57.3) olarak verildi. Altı numaralı olguya yapılan endoskopik incelemede, incisura angularis üzerinde 4-5 cm çapında içi nekrotik doku ve eksüda ile kaplı ülser ve antrumda 0.5-1 cm çaplarında 3 adet ülser, bulbusta yüzeysel erozyonlar tespit edildi. Alınan biyopsinin patolojik incelemesi ülserasyon ve kronik gastrit ile uyumlu olarak rapor edildi. Hasta yatışının onuncu günü üst gastrointestinal sistem kanaması sonucu kaybedildi. Diğer olgularda komplikasyon gelişmedi ve daha sonraki kontrollerinde herhangi bir şikayet olmadı.

İrdeleme

Nörobruselloz kesin insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte, birçok yayında %5'in altında olduğu belirtilmektedir (2). Genellikle *Brucella* menenjitisi sistemik hastalığın başlangıcında görülür. Bouza ve arkadaşları (2), sistemik brusellozlu 3 olguda 1 yıl sonra menenjit geliştiğini rapor etmişlerdir. Takip ettiğimiz *Brucella* menenjitli olgular arasında gebeliği sırasında başka bir merkezde bruselloz tanısı olarak tedavi edilen bir olgu 1 yıl sonra *Brucella* menenjitisi ile merkezimize başvurmuştur.

Nörobrusellozda semptom ve bulgular nonspesifik olduğundan tanısı zor olabilir. Kronik SSS infeksiyonları ile karışır

Tablo 2. Dokuz Olgunun Bruselloz Yönünden Kan ve BOS Bulguları

Hasta No.	Serumda <i>Brucella</i> Aglütinasyonu			Kültür		BOS Bulguları ve BOS'ta <i>Brucella</i> Aglütinasyonu								
	RB	BA	2ME	Coombs'lu BA	Kan	BOS	Hücre n	Hücre Tipi (% lenfosit)	Glikoz/ EKŞ mg/dl	Protein mg/dl	Klor mEq/lt	RB	BA	Coombs'lu BA
1	(+)	1/160	(-)		(+)	(-)	150	68	73/117	210	110	X	X	X
2	(+)	1/640	1/320		(-)	(-)	60	90	26/100	160	118	(+)	1/160	X
3	(+)	1/160	1/80	1/80	(-)	(-)	90	100	36/97	95	115	(+)	X	X
4	(+)	1/1280	1/40		(-)	(-)	630	95	45/98	150	114	(+)	1/80	1/640
5	(+)	1/320	1/160	1/2560	(-)	(+)	250	86	39/121	145	117	(-)	1/20	X
6	(+)	1/160	1/40	1/320	(+)	(+)	200	66	46/90	178	116	(-)	(-)	(-)
7	(+)	1/320	1/320	1/1280	(-)	(-)	350	95	42/104	110	126	(-)	(-)	X
8	(-)	1/20	1/20	1/80	(-)	(+)	830	85	29/85	364	112	(-)	(-)	1/40
9	(+)	1/160	1/160	1/1280	(-)	(-)	80	80	36/67	250	111	(+)	1/80	1/320

RB: Rose-Bengal testi, BA: *Brucella* aglütinasyon testi, 2 ME: 2-merkaptotanol testi, EKŞ: Eşzamanlı kan glikozu, X: Yetersiz BOS nedeniyle testler yapılamadı.

Tablo 3. Nörobruselloz Olgularına Verilen Tedavi ve Süreleri

Hasta No.	Tedavi Süresi (gün)	Tedavi Kombinasyonları (gün)
1	60	S+T+R: 60
2	184	S+SXT/TMP*+R: 30 SXT/TMP**+R: 99 D+R: 55
3	102	SXT/TMP*+R+S: 40 SXT/TMP**+R+D: 62
4	120	S+ SXT/TMP*+R: 40 SXT/TMP**+R: 80
5	135	SXT/TMP*+R+D: 6 CRO+R+D: 48 D+R: 81
6	10. gün ex	CRO+OFX+ SXT/TMP*:10
7	105	R+CRO+ SXT/TMP*: 54 D+ SXT/TMP**: 51
8	240	S+CRO+R: 40 CRO+R+D: 44 OFX+D+R: 87 R+D: 66
9	180	CRO+D+R: 53 D+R: 127

S: Streptomisin, T: Tetrasiklin, D: Doksisiklin, R: Rifampisin, SXT/TMP: Kotrimoksazol, CRO: Seftriakson;
OFX: Ofloksasin
*Parenteral
**Per os

ya da migren, konvülsiyon, hemipleji, geçici parkinsonizm, tremor, genel rijidite, psikoz ve nöroz tabloları ile karışabilir (4).

Sekiz olguda (%88,9) ense sertliği saptandı (Tablo 1). Bouza ve arkadaşları (2) olgularının sadece %33 'ünde ense sertliği tespit etmişlerdir. Şüphelenilen olgularda BOS incelemesi yapılmazsa gözden kaçabileceğine dikkat çekilmektedir (2,12,13).

Nörobruselloz tanısı anormal BOS bulguları (BOS glikozunda düşüklük; BOS proteininde artma; lenfositler pleositoz) ve BOS'ta herhangi bir titrede saptanan *Brucella* antikor titresi ile olmaktadır. İzlediğimiz olguların serumda bakılan rose-Bengal testi 8 olguda pozitif, *Brucella* aglütinasyonu 1/160 ve üstünde pozitif saptanırken; bir olguda rose-Bengal testi negatif, *Brucella* aglütinasyonu 1/20 dilüsyonda pozitif olarak tespit edildi (8 no'lu hasta). Yine aynı olguda BOS kültüründe *Brucella* spp. üredi. Rose-Bengal testi brusellozun hızlı tanısında kullanılmaktadır; ancak BOS'ta antikorlar düşük titrelere olduğu için genellikle negatiftir (9,15). Takip ettiğimiz 9 olgunun 4'ünde BOS'ta rose-Bengal testi pozitif; 4 olguda negatif olarak tespit edildi; 1 olguda ise yeterli BOS alınmadığından bakılamadı. BOS'ta *Brucella* aglütinasyonu negatif bulunan olguların birinde, hem BOS hem kan kültüründe; bir olguda BOS kültüründe *Brucella* spp. üredi. BOS'ta *Brucella* aglütinasyonu

testinin negatif olduğu durumlarda Coombs'lu *Brucella* aglütinasyonu testinin pozitif olduğu bildirilmiştir (9). Takip ettiğimiz 8 numaralı hastada BOS'ta bakılan rose-Bengal ve *Brucella* aglütinasyonu negatif bulunurken; Coombs'lu *Brucella* aglütinasyonu 1/40 dilüsyonda pozitif olarak tespit edildi ve BOS kültüründe üreme oldu. Altı numaralı hasta da ise Coombs'lu *Brucella* aglütinasyonu negatif bulundu, ancak hem BOS hem de kan kültüründe *Brucella* spp. üredi (Tablo 2).

Akut olgularda BOS kültüründe *Brucella* spp. üreyebilir, bununla birlikte BOS'ta üretilmemesi nörobrusellozu ekarte ettirmez (1,3-5,9,14). BOS'ta bakterinin üretilmemesi yanında antikor da saptanamayabilir ve bu tanıda önemli sorunlar yaratabilmektedir.

Akdeniz ve arkadaşları (7) olguların yarısından azında; Mousa ve arkadaşları (3), 9 hastanın 1'inde, Bouza ve arkadaşları (2) ise 7 hastanın ancak 2'sinde BOS kültüründe bakteriyi izole edebilmişlerdir. Bizim takip ettiğimiz 9 olgudan sadece 3'ünde BOS kültüründe, 2 olguda kan kültüründe (1 olguda hem BOS hem kan kültüründe) *Brucella* spp. üredi. BOS kültüründe izolasyon oranı düşük olduğu için, ülkemizde kronik menenjit tablosu ile gelen olgularda nörobruselloz da akıldan tutulmalı, serolojik testler kan ve BOS'ta mutlaka yapılmalıdır (5).

Nörobruselloz olgularında seçilecek antibiyotik ve tedavi süresi için fikir birliği yoktur. Bruselloz tedavisinde ilk seçenek tetrasiklin, doksisiklin, streptomisin ve rifampisindir; ancak streptomisin ve tetrasiklinin BOS'a geçişi iyi olmadığından nörobruselloz tedavisi için uygun değildirler. Doksisiklinin tetrasikline göre BOS'a geçişi daha iyidir ve BOS'ta 5-10 kez daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabildiğinden tercih edilmektedir. Tedavide doksisiklin, streptomisin, rifampisin, trimetoprim/sülfametoksazol önerilmektedir. Birçok yazar tetrasiklin veya doksisiklinin *Brucella* spp.'ye en etkili antibiyotik olması nedeniyle tedavi şemasında mutlaka yer alması gerektiğini belirtmektedir (16). Bakteri intraselüler yerleşimli olduğundan nüksü önlemek için 2'li veya 3'lü kombine tedavi oldukça önem taşımaktadır. Bazı yazarlar 3. kuşak sefalosporinler, ampisilin, imipenem ve fluorokinolonların da bulunduğu kombinasyonlar denemişlerdir (1,2,4,7,14,15). Bizim olgularımızda da mutlaka tetrasiklin ya da doksisiklinin de içinde bulunduğu, rifampisin, trimetoprim/sülfametoksazol, 3. kuşak sefalosporin ve streptomisin yer aldığı 2'li veya 3'lü kombinasyonlar uygulandı. İki olguda ise kombinasyonda fluorokinolonlar yer aldı (Tablo 3).

Nüksü önlemek için tedavi süresinin en az 2-4 ay olması gerektiği belirtilmektedir; ancak yapılan çalışmalarda tedavi süreleri BOS bulguları ve kliniğine bağlı olarak değişebilmektedir (1,4,13,15). BOS'ta hücre sayısının 100'ün altına düşmesi, BOS glikozunun normal düzeye gelmesi ve BOS'ta antikor düzeyinin azalmasının tedavi süresinin belirlenmesinde yardımcı olabileceği vurgulanmaktadır. Serumdaki antikor titresinin tedavinin sonlandırılmasındaki değerinin kısıtlı olduğundan bahsedilmektedir (1,7). Thomas ve arkadaşları (15) olgularının birinde tedavinin 8,5 ay sürdüğünü bildirmişlerdir. Taşyaran ve arkadaşları (14) tedaviye yanıtın hastadan hastaya değişmesine dikkat çekmekle beraber, seftriakson ve rifampisin ile ortalama 6.5 haftalık tedavi süresine iyi yanıt aldıklarını bildirmişlerdir.

Tedavi süresi, bizim izlediğimiz 8 olguda en az 60 gün, en fazla 240 gün (ortalama \pm standard sapma: 140.7 ± 57.3 gün) sürdürüldü.

Brucella menenjitini diğer kronik menenjitlerden ayıran en önemli özellik prognozunun iyi olmasıdır. Mortalite düşüktür ve mortalite genellikle komplikasyonlar nedeniyle olmaktadır (2, 15). Bouza ve arkadaşları (2) izledikleri 7 nörobruselloz olgusundan, sadece bir olguyu başka bir infeksiyon nedeniyle kaybettiklerini belirtmektedirler. Pedro-Pons ve arkadaşları (17) ise 42 nörobruselloz olgusunun, sadece ikisini kaybettiklerini bildirmişlerdir. Tedavi sonrası motor, duysal ya da mental değişiklikler çok az hastada olmaktadır ve ortaya çıkan bu sekel genellikle geriye dönmektedir (1,2). Bizim de takip ettiğimiz olgulardan *Brucella* menenjitini nedeniyle kaybettiğimiz olgu olmadı ve tedavi sonrası izlediğimiz olguların hiçbirisinde sekel saptanmadı. Bir olgumuz gastrointestinal sistem kanamasından kaybedildi.

Sonuç olarak, bruselloz ülkemizde endemiktir ve klinik tablolarının çeşitliliği nedeniyle birçok infeksiyon ve infeksiyon dışı hastalığın ayırıcı tanısında yer almaktadır. Nörobrusellozun nonspesifik nörolojik semptomları ile de karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Kan ve BOS'ta tüm tetkikler eksiksiz yapılmalıdır. Tedavide doksisisiklin, rifampisin, seftriakson gibi BOS'a iyi geçen ajanlar kombine edilmelidir. Tedavi süresi hastanın kliniği ve BOS bulgularındaki düzelmeye göre belirlenmelidir.

Kaynaklar

1. Bucher A, Gaustad P, Pape E. Chronic neurobrucellosis due to *Brucella melitensis*. *Scand J Infect Dis* 1990; 22: 223-6
2. Bouza E, Torre MG, Parras F, et al. Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* 1987; 9: 810-22
3. Mousa A M, Bahar R H, Araj G F, et al. Neurological complications of brucella spondylitis. *Acta Neurol Scand* 1990; 81: 16-23
4. Felek S, Kılıç SS, Akbulut A, et al. Kronik rekürren *Brucella* meningoensefaliti: bir olgu bildirisi. *Klimik Derg* 1993; 6: 42-4
5. Dee BSM, Yqub BA, Sharif HS, Phadke JG. Neurobrucellosis: clinical characteristics, diagnosis, and outcome. *Neurology* 1989; 39: 498-501
6. Montaud AR, Jimenez FJ, Zancada F, et al. Neurobrucellosis mimicking migraine. *Eur Neurol* 1991; 31: 30-2
7. Akdeniz H, Irmak H, Anlar Ö, Demiröz AP. Central nervous system brucellosis: presentation, diagnosis and treatment. *J Infect* 1998; 36: 297-301
8. Shakir RA, Al-din ASN, Araj GF, et al. Clinical categories of neurobrucellosis. *Brain* 1987; 110: 213-23
9. Sausa AS, Torres C, Campello MG, et al. Serological diagnosis of neurobrucellosis. *J Clin Pathol* 1990; 43:79-81
10. Gedikoglu S, Helvacı S, Ozakin C, Gokirmak F, Kiliçturgay K. Detection of *Brucella melitensis* by BACTEC NR 730 and BACTEC 9120. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 649-50
11. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyolojik Tanı*. 2. baskı. İzmir: Şafak Matbaacılık, 1995: 475-8
12. Mclean DR, Russel N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 582-90
13. Estevo MHL, Barosa LMF, Matos LMAFD, Barrosa AA, Mota HC. Neurobrucellosis in children. *Eur J Pediatr* 1995; 154:120-2
14. Taşyaran MA, Kaya A, Aktaş O, Yılmaz Ş. Ceftriaxone in the treatment of acute brucella meningitis. *NJM* 1995; 12:120-1
15. Thomas R, Kameswaran M, Murugan V, Okafor BC. Clinical records: sensorineural hearing loss in neurobrucellosis. *J Laryngol Otol* 1993; 107: 1034-6
16. Ariza J, Gudiol F, Pallares R, Viladrich PF, et al. Treatment of human brucellosis with doxycycline plus rifampin or doxycycline plus streptomycin. *Ann Intern Med* 1992; 117: 25-30
17. Pedro-Pons A, Foz M, Codina A, Rey C. Neurobrucellosis (estudio de 41 casos). *Rev Clin Esp Eur Med* 1972; 159: 55-62