

Meningoensefalit Komplikasyonu ile Seyreden İki Bruselloz Olgusu

Emel Türk Arıbaş¹, Zehra Abdulkadiroğlu², İbrahim Eryaman³, Mehmet Bitirgen⁴, Abdullah Yılmaz⁵

¹Doç. Dr. SÜTF Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

²Yrd. Doç. Dr. SÜTF Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

³Uzm. Dr. SÜTF Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

⁴Prof. Dr. SÜTF Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

⁵Araş. Gör. SÜTF Klinik Bakteriyojoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya

Özet

Brusellozisinde nörolojik semptomlar sık olmakla beraber, sinir sistemi tutulumu yaygın değildir. Bu makalede, nörobrusellozisi iki olgu klinik ve laboratuvar olarak incelenmiştir. Birinci olguda papilla ödeminin eşlik ettiği meningoensefalit, ikinci olguda da yalnızca meningoensefalit vardı. Tam klinik olarak, serolojik olarak ve beyin omurilik sıvısı (BOS) bulguları ile doğrulandı. Rifampisin, doksisisiklin ve streptomisin tedavisi başlanan hastalar hızla düzeldi.

Anahtar Kelimeler: Brusellozis, nörobrusellozis, meningoensefalit

Abstract

Brucellosis Complicated with Meningoencephalitis: Two Case Reports

Although the neurological symptoms in brucellosis are frequent, nervous system involvement is uncommon. In this article, two cases with neurobrucellosis were described with clinical and laboratory findings. First case had meningoencephalitis with papilledema and second case had meningoencephalitis alone. Diagnosis was proven clinically, serologically and by cerebrospinal fluid (CSF) studies. Rifampin, doxycycline and streptomycin therapy was started and patients recovered immediately.

Key Words: Brucellosis, Neurobrucellosis, Meningoencephalitis.

Brusellozis, *Brucella* cinsi gram negatif bakterilerin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. Hayvanlardan insanlara büyük çoğunlukla pastörize edilmemiş süt, süt ürünleri ve iyi pişmemiş etlerle bulaşır (1).

Brusellozda komplikasyonlar her bir organ sistemini etkileyebilir. Nörolojik olarak meningoensefalit, miyelit, parezi, parestezi, depresyon ve psikoz görülebilir. Santral sinir sistemi (SSS) tutulumu (nörobruselloz) sık değildir. Olguların % 5'inden azında ortaya çıkar ve genellikle akut meningoensefalit vardır (1-3). 1887-1983 yılları arasında tüm dünyada 100 nörobruselloz olgusu bildirilmiştir, ancak gerçek insidans bilinmemektedir (4).

Bu makalede, brusellozun az rastlanan komplikasyonlarından olması nedeniyle iki nörobruselloz olgusu sunulmuştur.

Olgu I

Yirmisekiz yaşında kadın hasta, 1 ay önce başlayan ateş, baş ağrısı, boyun, bel ve diz ağrıları şikayetleri ile kliniğimize başvurdu. Öz ve soy geçmişi özelliği yoktu. Fizik muayenede; ateş

36,5 derece, nabız 80/dakika, TA: 110/70 mmHg idi. Boyun hareketlerinde ağrı dışında muayenede patolojik bulgu saptanmadı. Laboratuvar tetkikinde; Hb: 13,7 g/dl, beyaz küre 5200/mm³, formülde % 66 polimorfonükleer lökosit (PMNL), % 32 lenfosit, % 2 monosit ve sedimentasyon hızı 3 mm/saat idi. Tam idrar ve biyokimyasal testler normaldi.

Brucella lamaglütinasyon (rose Bengal) testi pozitif, *Brucella* standart tüp aglütinasyon testi (STA) 1/320 dilüsyonda pozitif bulundu. Brusellozis tanısıyla rifampisin (600 mg/gün) ve doksisisiklin (200 mg/gün) tedavisine başlandı ve 5. günde tedavi 6 haftaya tamamlanmak üzere taburcu edildi. Ancak tedavinin 3. haftasında baş ağrısı, bulantı, kusma, gözlerde kayma ve zaman zaman çift görme şikayetleri ile gelen hasta tekrar yatırıldı. Göz dibi muayenesinde bilateral papil ödemi saptandı. Görme tama yakındı, görme alanı defekti yoktu. Vizüel evok potansiyel (VEP) incelemesinde, P100 latansında bilateral uzama (P100 solda 142, sağda 138 msn) olduğu görüldü. Nörolojik muayenede meningeal irritasyon bulguları negatifti. Patolojik refleks yoktu ve diğer sistem muayeneleri normaldi. Yapılan lomber

ponksiyon (LP)'da, BOS basıncı hafif artmış, görünüm berrak, hücre $528/\text{mm}^3$ (% 90 lenfosit), protein 78 mg/dl, şeker 28 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri (EKŞ) 92 mg/dl), klorür 130 mEq/l bulundu.

Kültürde üreme olmadı. BOS'da rose Bengal testi ve STA testi 1/20 dilüsyonda pozitif bulundu. Beyin tomografisi ve orbita tomografisi normaldi. Bu bulgularla nörobruselloz düşünülerek rifampisin (600 mg/gün) + doksisisiklin (200 mg/gün) tedavisine, streptomisin (1 g/gün) ve kortikosteroid (60 mg/gün) eklendi. Şikayetleri tedrici olarak azalan hastanın tedavisinin 20. gününde yapılan göz muayenesinde diplopi saptanmadı ve göz dibi normal sınırlarda olarak değerlendirildi.

21. günde yapılan LP'de, BOS basıncı normal, görünüm berrak, hücre $253/\text{mm}^3$ (% 80 lenfosit), protein 82 mg/dl, şeker 37 mg/dl (EKŞ = 85 mg/dl), klorür 120 mEq/l tespit edildi. Kortikosteroid tedavisi 1 haftadan itibaren yavaş yavaş azaltılarak 3. hafta sonunda kesildi. Rifampisin, doksisisiklin ve streptomisin tedavisi ile taburcu edilen hastanın 1 ay sonunda yapılan kontrol LP'sinde, BOS berrak, basınç normal, hücre $110/\text{mm}^3$, protein 48 mg/dl, şeker 36 mg/dl (AKŞ = 75 mg/dl) bulunarak streptomisin kesildi, tedaviye 3 ay daha rifampisin ve doksisisiklin ile devam edildi. Dördüncü ay sonunda yapılan LP'de BOS bulgularının normal bulunması ve klinik şifa sonucu tedavi sonlandırıldı.

Olgu II

Yirmi beş yaşında kadın hasta, ateş, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma ve bel ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Hikayesinde 15 gün önce başlayan baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı ve konuşamama şikayetleri ile doktora götürüldüğü, şikayetlerinin psikolojik olduğu düşünülerek ilaçlar verildiği fakat düzelme olmadığı ve şikayetlerinin arttığı öğrenildi. Öz ve soy geçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenede; ateş: $38,2^\circ\text{C}$, nabız 124/dakika, TA: 110/60 mmHg idi. Bilinç açık, kooperasyon tamdı. Sistemlerin muayenesinde herhangi bir patoloji saptanmadı. Meningeal irritasyon bulguları negatif ve patolojik refleks yoktu.

Laboratuvar Bulguları: Hb: 14.9 g/dl, beyaz küre $10.900/\text{mm}^3$, formülde % 80 PMNL, % 15 lenfosit, % 3 monosit, % 2 bazofil, % 1 eozinofil, eritrosit sedimentasyon hızı: 11 mm/saat idi. Tam idrar ve rutin biyokimyasal testler normal

bulundu. BOS basıncı normal, görünüm hafif bulanık, hücre $440/\text{mm}^3$, (% 65 lenfosit), protein 128 mg/dl, şeker 31 mg/dl (EKŞ = 135 mg/dl), klorür 134 mEq/l bulundu.

Kültürde üreme olmadı. Beyin tomografisi normaldi. Bu bulgularla hastada pürülan menenjit düşünülerek penisilin kristalize (24 milyon Ü/gün) ve kloramfenikol (4 g/gün) başlandı.

Tedavinin 7. gününde hastanın şikayetlerinde düzelme olmaması üzerine LP tekrarlandı. BOS, ksantokromik, basınç normal, hücre $143/\text{mm}^3$ (% 80 lenfosit), protein 85 mg/dl, şeker 16 mg/dl (EKŞ = 100 mg/dl) bulundu. Fibrin ağı oluşmadı ve asidorezistan basil incelemesi negatifti. BOS örneği tüberküloz basili DNA'sı araştırılmak üzere özel bir merkeze gönderildi ve hastaya tüberküloz menenjit tedavisi (streptomisin 1 g/gün + Rifampisin 600 mg/gün + INAH 300 mg/gün) başlandı. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tüberküloz basili DNA'sının negatif bulunması sonucu tüberküloz menenjit tedavisinin 7. gününde tekrar LP yapıldı. BOS berrak, basınç normal, hücre $120/\text{mm}^3$ (% 80 lenfosit), protein 71 mg/dl, şeker 34 mg/dl (EKŞ = 91 mg/dl), rose Bengal testi ve STA testi 1/160 dilüsyonda pozitif bulundu. Serumda da STA testinin 1/640 dilüsyonda pozitif bulunması sonucu Brucella meningoensefaliti düşünülerek tedaviye, rifampisin (600 mg/gün) + streptomisin (1 g/gün) + doksisisiklin (200 mg/gün) ile devam edildi.

Bu tedavinin 10. gününden itibaren şikayetleri hızla düzelen hastanın 1. ay sonunda yapılan BOS incelemesinde, görünüm berrak, basınç normal, hücre $60/\text{mm}^3$ (% 100 lenfosit), protein 25 mg/dl, şeker 44 mg/dl (EKŞ = 92 mg/dl) tespit edilmesi üzerine idame tedavisini sağlamak amacıyla rifampisin ve doksisisiklin üç ay daha kullanıldı.

Tartışma

Brucella spesifik nörotropik aktiviteye sahip olmakla beraber SSS'nin diffüz invazyonu nadirdir. Sinir sistemi tutulumu hastalığın başlangıcında, konvelesan dönemde veya akut enfeksiyonun iyileşme dönemi sonunda olabilir. Akuttan kroniğe ve minimal lokal hastalıktan yaygın diffüz hastalığa kadar değişen tablolar oluşabilir. Bu değişken atipik seyir ve Brucella bakterileri dışında mycobacterium tuberculosis, leptospira türleri, borrelia burgdorferi gibi organizmaların da aseptik sendrom oluşturmaları nedeniyle nörobruselloz tanısında güçlükler ortaya çıkabilir (4-6). Ayrıca hemophilus menenjit, santral sinir sistemi sifilizi, parolitik poliyomyelit ve lenfositik koriyomenenjit ile

ayırıcı tanı yapılmalıdır (7). Belirtiler nöroz, psikoz, konvülsiyonlar, parezi, parestezi, hemipleji, ataksi, tremor ve migren şeklinde olabilir (1,2,8). Bizim birinci olgumuzun daha önce bruselloz tanısı ile takip edilmesi bizi olası bir bruselloz meningoensefaliti araştırmaya yöneltti. Ayrıca yukarıda bahsettiğimiz hastalıkları ve diğer papil ödemi ve VEP latansında uzama yapan nedenleri (intrakranial kitle, psödotümör serebri, multipl skleroz, toksik etkenler, iskemik optik nöropati gibi) laboratuvar tetkiklerle ekarte ettik (9). Ancak ikinci olgumuzun anamnezinde bruselloz bulunmaması ve bize başvurmadan önce nöropsikiyatrik yakınmalarının ön planda olması nedeniyle nöroz tanısı alması tanıda karışıklıklara ve gecikmelere neden oldu.

Nörobruselloz tanısı, sistemik bulgulara eşlik eden nörolojik semptomlar ve BOS bulguları ile konulabilir. Meningeal tutulum gösteren olguların yalnızca 1/3'ünde ense sertliği bulunur (3,8,10). Bizim her iki olgumuzda da ense sertliği bulunmaması dikkat çekiciydi. BOS incelemesinde lenfositik pleositoz, protein artışı saptanır, glikoz düzeyi normal veya hafif düşüktür (1).

BOS kültürleri olguların yarısından azında pozitifdir. Ancak tanı BOS'da spesifik antikorların saptanmasıyla konulabilir (1,11,12). Her iki hastamızın BOS kültüründe *Brucella* izole edilememesine rağmen, BOS bulguları literatürde bildirilen bulgularla uyumlu idi. Ayrıca her iki olgunun BOS örneğinde spesifik antikorlar rose Bengal ve STA testi ile gösterildi.

Brucella enfeksiyonu göz dokularını da tutabilmektedir. Bruselloza bağlı gelişen oftalmopati keratit, retinopati ve üveittir. Nörooftalmolojik bulgular ise optik nörit ve atrofidir. Ayrıca papillit, optik nöromiyelit ve papilla ödemi geliştiği de bildirilmiştir (11,13,14). Bizim birinci olgumuzdaki görme ile ilgili şikayetlerin optik nörite bağlı olabileceği düşünüldü. Muayenede bilateral papil ödemi, vizuel evok potansiyel incelemesinde her iki optik sinir iletiminin uzamış bulunması, görüntüleme metotları ile buna neden olabilecek dejeneratif, demiyelinize vs. başkaca santral patoloji olmaması ve BOS incelemesinde spesifik antikorların rose Bengal testi ile gösterilmesi nedeniyle olay santral sinir sistemi brusellozuna bağlı olarak gelişen optik nörit olarak değerlendirildi.

SSS'nin direkt invazyonu sonucu gelişen nörobruselloz antimikrobik maddelerin bakteriyel konsantrasyonlarına gereksinim gösterdiğinden tedavide özel problemler yaratır.

Rifampisin *Brucella* suşlarına etkili oluşu, BOS'a iyi geçmesi ve hücre içine girmesi nedeniyle tüm *Brucella* menenjitisi olgularının tedavisinde her türlü kombinasyonda yer verilebilecek bir antibiyotiktir. Tetrasiklinlerden ise BOS'a daha iyi geçen ve yağda en fazla eriyeni doksisisiklin kullanılmalıdır (1,15). Bouza ve ark. (16) *Brucella* menenjitinin tedavisinde en uygun seçimin tetrasiklin + streptomisin veya rifampisin ya da her üçünün birden kombinasyonu olduğunu ileri sürmüştür. Tedavide streptomisin, tetrasiklin (veya doksisisiklin), rifampisin, kotrimaksazol'den ikisi veya üçünün başarılı olduğu bilinmektedir (14,16-19). Tüm bu bilgilere rağmen nörobruselloz tedavisinde ilaç seçimi konusunda tam bir görüş birliği yoktur. Otörlerin çoğu doksisisiklinin bir veya birkaç ajanla kombine edilmesini önermektedirler (1).

Biz de her iki olgumuzda da ilk ay doksisisiklin, rifampisin ve streptomisin, daha sonra da doksisisiklin ve rifampisin kullandık. Bu tür olgularda streptomisin ilk seçenek olmamakla birlikte doksisisiklin ve rifampisinle birlikte kombine kullanılabilmektedir. Normal kişilerde BOS'a geçmeyen streptomisin santral sinir sistemi patolojilerinde bir miktar geçebilmekte ve kullanılabilmektedir (20). Nörobrusellozda tedavi süresi için literatürdeki veriler henüz yeterli olmamakla birlikte, 6 hafta ile 6 ay arasında başarılı sonuçlar alındığı bildirilmiştir. Hastanın kliniğinde düzelme olana, BOS şekeri normale dönene ve hücre sayısı ml'de 100'ün altına inene kadar tedaviye devam etmenin uygun olacağı düşünülmektedir. Ancak nüks görülmemesi için en az dört ay tedavi önerilmektedir (15,16,21). Biz de olgularımızda dört ay süreyle tedaviye devam ettik. Nörobrusellozda kontrollü çalışmalar olmamakla birlikte, ilave tedavi olarak kortikosteroidler genellikle önerilmiştir (1). Birinci olgumuzda göz tutulumunun da olaya eşlik etmesi nedeniyle üç hafta süreyle kortikosteroid kullandık.

Sonuç olarak, genellikle brusellozun yaygın olarak görüldüğü bölgelerde, belirli bir nörolojik hastalık tanısı konulamayan ve nöropsikiyatrik bulguları belirgin olan olgularda ayırıcı tanı açısından nörobrusellozun da göz önünde bulundurulmasının yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1-Young EJ. *Brucella species*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. *Principles and practice of infectious diseases*. 4th edition. New

- York: Churchill-Livingstone, 1995; 2053-2060.
- 2-Roldan-Montaud A, Jimenez-Jimenez FJ, Zancada F et al. Neurobrucellosis in mimicking migraine. *Eur Neurol* 1991; 31 (1): 30-2.
- 3-Özgüneş N, Ceylan N, Yazıcı S ve ark. Meningoensefalit komplikasyonu ile seyreden bir bruselloz olgusu. *Klimik* 1995; 8 (3): 140-141.
- 4-Araj GF, Lu Lu AR, Saadah MA et al. Rapid diagnosis of central nervous system brucellosis by ELISA. *J Neuroimmunol* 1986; 12: 172-82.
- 5-Drutz JE. Brucellosis of the central nervous system. A case report of an infected infant. *Clin Pediatr* 1989; 28 (10): 476-78.
- 6-Nelsen S, Sealy DP, Schenider EF. The aseptic meningitis syndrome. *American Family Physician* 1993; 48 (5): 809-15.
- 7-Baker LH, Baker AB. Nonviral forms of encephalitis. In: Joynt RJ (ed). *Clinical Neurology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1992; V2, chap 27, 19.
- 8-Felek S, Kılıç SS, Akbulut A ve ark. Kronik reküran *Brucella* meningoensefaliti: Bir olgu bildirisi. *Klimik* 1993; 6 (1): 42-44.
- 9-Atabay Ç, Kansu T. (Bajandas FJ, Kline LB'den çeviri) *Nöro-oftalmoloji*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Basımevi, 1993; 127-136.
- 10-Mousa ARM, Koshy TS, Araj GF et al. *Brucella* meningitis: presentation, diagnosis and treatment, a prospective study of ten cases. *Q J Med*. 1986; 223-873.
- 11-Dilmener M. Bruselloz'un klinik prezantasyonları. *Klimik* 1990; 3 (1): 223-25.
- 12-Sanchez-Sousa A, Torres C, Campella MG et al. Serological diagnosis of neurobrucellosis. *J Clin Pathol*. 1990; 43: 79-81.
- 13-Lyall R. Ocular brucellosis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1973; 93: 689.
- 14-Mc Lean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992; 15: 582-90.
- 15-Özsüt H. Bruselloz tedavisi. *Klimik* 1990; 3 (1): 26-29.
- 16-Bouza E, Garcia de la Torre M, Parras F et al. Brucellar meningitis. *Rew Infect Dis* 1987; 9: 810-22.
- 17-Lubani MM, Dudin KI, Araj GF et al. Neurobrucellosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8: 79-82.
- 18-Korman S, Srugo I, Tal Y et al. Subacute meningitis caused by brucella: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 120-1.
- 19-Bell WE, Sahs AL. Bacterial meningitis. In: Joynt RJ (ed). *Clinical Neurology*. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1992; V 2, chap. 24, 47-48.
- 20-Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yöntünden Tıbbi Farmakoloji. 8. Baskı, Ankara: Feryal Matbaası, 261.
- 21-Pascual J, Combarros O, Polo JM et al. Localized CNS brucellosis: report of 7 cases. *Acta Neurol Scand* 1988; 78 (4): 282-9.

Yazışma Adresi:
Zehra Abdulkadiroğlu
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji ABD, 42060 KONYA
Tel: 0 (332) 323 26 00-1602
Faks: 0 (312) 483 50 53