

## Nörobruselloz

### *Neurobrucellosis*

Esra Tanyel

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun

Geliş Tarihi: 12.01.2017

Kabul Tarihi: 09.02.2017

DOI:10.21601/ortadogutipdergisi.285452

### Öz

Brusellosis ülkemizde endemik olarak görülen bir zoonotik hastalıktır ve sıklıkla pastörize olmamış süt ve süt ürünlerinin tüketilmesi ile bulaşır. Nörobrusellozis hastalığın ciddi bir komplikasyonudur ve hastalığın herhangi bir safhasında gelişebilir. Nörobrusellozda klinik spektrum santral ve periferik olarak sınıflandırılır. En sık görülen klinik tablolar menenjit, meningoensefalit, myelit ve kranial sinir paralizileridir. Nörobruselloz vakalarında psikiyatrik tablolar (depresyon, amnezi, psikoz ve ajitasyon) rapor edilmiştir. Beyin omurilik sıvısının incelemesinde protein konsantrasyonu artmış, glukoz konsantrasyonu azalmış ve başlıca lenfositlerden oluşan orta derecede lökosit artışı mevcuttur. Brusella türlerinin beyin omurilik sıvısından izolasyonu düşük olduğundan nörobruselloz vakalarına en sık serolojik yöntemlerle tanı konulmaktadır. Tedavide doksisisiklin, rifampisin, siprofloksasin, seftriakson ve trimetoprim-sülfametaksazol tercih edilir. Etkili tedavi ile sinir sistemi hasarına bağlı sekel azalır.

**Anahtar kelimeler:** Nörobruselloz, klinik tablolar, tedavi

### Abstract

Brucellosis is an endemic zoonotic disease in our country and it is frequently transmitted to humans by ingestion of unpasteurised milk or milk products. Neurobrucellosis is a serious complication of brucellosis and may develop at any stage of disease. The clinical spectrum of neurobrucellosis classified as central and peripheral. The most frequent clinical presentations are meningitis, meningoencephalitis, myelitis and cranial nerve paralyse. The psychiatric manifestations (depression, amnesia, psychosis and agitation) were reported in neurobrucellosis cases. Examination of the cerebrospinal fluid an elevated protein concentration, a depressed glucose concentration and a moderate leukocytosis compodes mainly of lymphocytes. The isolation rate of Brucella species from cerebrospinal fluid is so low, most of the neurobrucellosis cases were diagnosed by serological methods. Doxycycline, rifampin, ciprofloxacin, ceftriaxone and trimethoprim-sulfamethoxazole preferred in the treatment of neurobrucellosis. Effective treatment reduce the sequelae caused by nervous system damage.

**Keywords:** Neurobrucellosis, clinical presentations, treatment

### Giriş

Bruselloz, ülkemizin de içinde bulunduğu birçok ülkede endemik olarak görülen, farklı organ tutulumları ve komplikasyonlarla seyreden zoonotik bir hastalıktır. Sıklıkla çiğ süt ve ürünlerinin tüketilmesi veya enfekte hayvanla direkt temas ile bulaşmaktadır [1]. Nörobruselloz merkezi veya periferik sinir sistemini tutabilir ve sıklığı %5,6-37,5 arasında değişmektedir [1,4]. Güven ve ark. çalışmalarındaki %37,5'lik yüksek oranı çalışma grubunun şiddetli hastalığı olup hastanede yatırılarak takip edilen hastalar olmasına bağlamışlardır [4]. Beş yüz elli yedi bruselloz hastasının değerlendirildiği bir çalışmada ileri yaş ve uzamış hastalık süresinin santral sinir sistemi hasarı gelişmesinde önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir [5]. Nörobruselloz hastaları sıklıkla baş ağrısı, ateş, terleme ve bulantı, kusma yakınma-

ları ile kliniklere başvurmaktadır [3,4,6,7]. Bu hastaların fizik bakısında ense sertliği, Kernig gibi meningeal iritasyon bulguları her zaman görülmemekle birlikte kranial sinir tutulumu, bilinç bulanıklığı, motor defisit, ekstremitelerde güçsüzlük, dizartri, papil ödemi, konfüzyon ve konvülsiyon gibi muayene bulgularına rastlanabilir [6,8].

Nörobruselloz, hastalığın akut fazında mikroorganizmanın sinir dokusuna direkt etkisi ile veya konak dokuda yarattığı inflamatuvar veya immünolojik reaksiyonlara bağlı olarak gelişmektedir [9-11]. Yapılan bir çalışmada nörobruselloz hastalarında, bruselloz olup nörolojik tutulum olmayanlara göre plazma IL-6 seviyelerinde artış olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca artan IL-6 düzeyi ile depresyon arasında pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir [10].

Hastalık; menenjit, meningoensefalit, miyelit, ensefalit, kraniyal sinir tutulumu, polinöropati/radikulopati, beyin apsesi gibi farklı nörolojik tablolarla seyretmektedir [2,7,8]. Gül ve ark. [6] 187 nörobruselloz hastasını irdeledikleri çalışmalarında en sık komplikasyon olarak kraniyal sinir tutulumu gördüklerini belirtirken, Karsen ve ark. [3] menenjit, Abdolbagi ve ark. [7] meningoensefalit ve menenjit, Demiroğlu ve ark. [8] subakut/kronik menenjit, Buzgan ve ark. da [1] ensefalitin en sık gördükleri nörolojik tablolar olduğunu belirtmişlerdir. Menenjit akut, subakut veya kronik olabilir. Ancak menenjit tespit edilen hastaların <math>< 50\%</math>’da meningeal iritasyon bulguları tespit edilebilir. Yetkin ve ark. 20 nörobruselloz hastasını irdeledikleri çalışmalarında hastaların %27,3’ünde ense sertliği ve diğer meningeal iritasyon bulgularının olduğunu, nörobruselloz düşünülen hastalarda beyin-omurilik sıvısı (BOS) incelemesinin fizik muayene bulgularından daha anlamlı olduğunu belirtmişlerdir [12].

Kraniyal sinirlerden sıklıkla 8, 2, 6 ve 7. sinir etkilenmektedir. Bununla birlikte birkaç kraniyal sinirin aynı anda tutulumu da olabilir [13]. Güven ve ark. nörobruselloz hastalarında en sık 8. kraniyal sinir tutulumu [4], Gül ve ark. da en sık 6. ve 8. kraniyal sinir tutulumu gördüklerini belirtmişlerdir [6,8]. Altıncı kraniyal sinir intrakraniyal yerleşimli en uzun sinir olduğundan sıklıkla etkilenmekte ve horizontal şaşılığa yol açmaktadır. Sekizinci kraniyal sinir tutulumuna bağlı olarak ta işitme kaybı sıklıkla gelişmektedir [6]. Işıkyay ve ark. dokuz yaşında bir çocukta okulomotor sinir paralizi bildirmişlerdir [13].

Nörobruselloz seyrinde depresyon, amnezi, psikoz, ajitasyon, kişilik değişikliği ve öfori gibi psikiyatrik tablolar görülebilir [4,14]. Shehata ve ark. [10] nörobruselloz hastalarında kognitif fonksiyonlarda azalma, oryantasyon, hafıza ve dikkat bozukluğu, Eren ve ark. [15] sinirlilik, ajitasyon, iritabilite ve orta dereceli depresyon tespit etmişlerdir. Erdem ve ark. 215 nörobruselloz hastasını irdeledikleri çalışmalarında ise hastaların dörtte birinin depresyon tanısı aldığını belirtilmiştir [16].

Nörobrusellozda kanama, tromboz veya transiyel iskemik atak gibi serebrovasküler hastalıklar gelişebilir. Bu tablo mikotik anevrizmaların rüptürü veya damarlarda gelişen inflamatuvar etkiye bağlı olabilir [6]. Periferik nöropati ve radikulopati geliştiğinde proksimal sinir dallarının tutulumuna bağlı olarak sırt ağrısı, arefleksi veya flask paraparezi gelişmektedir [7,11].

## Tanı

Nörolojik semptom ve bulguların varlığında yapılan lomber ponksiyonda BOS’da lenfosit hakimiyetinin ön planda olduğu hücre ve protein artışı ile birlikte glukoz seviyesinde hafif azalma vardır. BOS’da brusella türlerinin izolasyonu ve/veya anti-brusella antikorlarının gösterilmesi ile kesin tanı konulabilir. Tanıda altın standart etkenin kültürde üretilmesidir. *Brucella* spp. kan, kemik iliği, BOS ve steril vücut sıvılarından alınan örneklerde ürer. Kan kültüründe

üreme oranı hastalığın evresi ve önceden antibiyotik kullanımına bağlı olarak değişken olmakla birlikte ülkemizden yapılan çalışmalarda bu oran %12-70 olarak bildirilmiştir [17]. Hastalık retikuloendotelial sistemin hastalığı olduğundan kemik iliği kültürlerinde etkenin izolasyon oranları kan kültürlerine göre %15-20 daha fazladır [18]. Nörobruselloz hastalarının BOS kültüründe etkenin üreme oranı %14-28,8 arasında değişmektedir [3,4,6,16]. Bodur ve ark. 13 nörobruselloz hastasını irdeledikleri çalışmalarında 12 hastanın BOS aglütinasyon testinin pozitif olduğu, sadece üçünün BOS kültüründe üreme olduğunu bildirmişlerdir [19]. Abdolbagi ve ark. ise 16 nörobruselloz hastasından 14’ünün BOS aglütinasyon testinin pozitif olduğunu ve üçünün BOS kültüründe etkenin üredigini bildirmişler [9].

Kültürde üremenin zaman alması, hastalığın evresine bağlı olarak kültür sonuçlarının negatif olması ve etkenin inhalasyon yoluyla laboratuvar çalışanına bulaşabilmesi nedeniyle tanıda sıklıkla serolojik testler kullanılmaktadır. Serum tüp aglütinasyon testi (STAT) tanıda en sık kullanılan yöntemdir. Uygun klinik bulgular varlığında kanda  $STAT \geq 1/160$  olması brusellozu gösterir. Serolojik testler aynı zamanda tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde de kullanılır. Uygun tedavi ile antikor titreleri zamanla düşer ancak anlamlı yüksek titreler uzun süre devam edebilir [17,18]. Bununla birlikte BOS’da antikor seviyeleri düşük olduğundan tüp aglütinasyon testindeki en düşük titre bile pozitif sayılır [4]. Hasta serumunda veya BOS’da oluşan antikorları saptamak için kullanılan diğer bir yöntem de ELİSA’dır. IgM ve IgG ayırımı yapabildiği, aynı anda fazla örnek çalışılması bu yöntemin avantajıdır. ELİSA özellikle kronik ve nörobruselloz hastalarında STAT’dan daha duyarlı bulunmuştur [20,21]. Araj ve ark. nörobruselloz hastalarında BOS’da ELİSA ile antikor tayininin hızlı, güvenilir, sensitif ve spesifik bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir [22]. Ancak CDC (Centers for Disease Control and Prevention) tanıda ELİSA’dan ziyade aglütinasyon temelli testlerin kullanımını önermektedir.

Kan, vücut sıvıları ve dokulardan alınan örneklerde *Brucella* spp. saptanmasında polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) kullanılabilir. Özellikle hastalığın başlangıç aşamasında serolojik testlerin negatif olduğu dönemde pozitif sonuç verebilir [23].

Radyoloji: Nörobrusellozda radyolojik olarak görülebilecek değişiklikler; inflamatuvar lezyonlar, beyaz cevherde sinyal değişiklikleri, hidrosefali/beyin ödemi veya iskemik vasküler lezyonlardır [24,25]. Erdem ve ark. çalışmalarında nörobrusellozlu hastaların %45’inde anormal radyolojik bulgular geliştiği belirtilmiştir. Parankimdeki lezyonları, kraniyal sinirleri ve spinal kök tutulumunu iyi gösterdiği için tanıda kontrastlı beyin ve vertebra MR en iyi radyolojik yöntemdir [25].

## Tedavi

Brusellozda direnç gelişimi, etkenin intrasellüler yerleşimli olması ve relaps gelişme riski nedeniyle monoterapi önerilmez. Nörobrusellozun tedavisinde ise BOS’a geçebilecek

ve bakterisidal etkili antibiyotikler ikili veya üçlü kombinasyonlarda verilmelidir. Tedavide kullanılacak ilaçlar, doksisisiklin, rifampisin, trimetoprim-sülfametoksazol, siprofloksasin ve seftriaksondur [6,8]. Beta-laktam antibiyotik olan seftriakson *Brucella spp.*'ye etkili ve BOS'a geçişinin iyi olması nedeniyle nörobrusellozun başlangıç tedavisinde oral antibiyotiklerle kombine olarak önerilir. Erdem ve ark. çalışmalarında seftriakson temelli rejimlerin oral tedavilere göre önemli oranda başarılı sonuç verdiğini belirtmişlerdir [16]. Tedavi devamına veya sonlandırılmasına karar verirken hastanın klinik durumunda ve BOS tetkiklerinde düzelme olması gerekir [26]. Tedavi süresi en az altı hafta olmakla birlikte 12 aya kadar uzayabilir [5,6,8].

Steroidlerin tedavideki yeri konusunda kesin görüş birliği olmasa da hastalığın şiddetli formlarında (araknoidit, kraniyal sinir tutulumu, miyelopati, intrakraniyal basınç artımı, optik nörit, poliradikülönöropati ve papil ödeminde) önerilmektedir [2,11]. Nörobruselloz medikal tedaviye iyi yanıt verir, mortalitesi düşük (%0-5,5) olmakla birlikte kalıcı nörolojik sekel oranı yüksektir [6,7].

Sonuç olarak, nörobruselloz farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabileceğinden kraniyal sinir tutulumları ve nöropsikiyatrik yakınmalarla başvuran hastalarda brusellozdan şüphelenilmediği takdirde tanı ve tedavi gecikebilir. Özellikle endemik bölgelerde açıklanamayan nörolojik tabloların varlığında bruselloza yönelik incelemeler de yapılmalı, tanıda BOS bulguları ile birlikte kültür ve/veya serolojik testler birlikte kullanılmalı, tedavide BOS'a yüksek oranda geçen ve bakterisidal etkili antibiyotikler kombine edilmelidir.

### Maddi Destek ve Çıkar İlişkisi

Çalışmayı maddi olarak destekleyen kişi/kuruluş yoktur ve yazarların çıkara dayalı bir ilişkisi yoktur.

### Kaynaklar

1. Karsen H, Tekin Koruk S, Duygu F, Yapıcı K, Kati M. Review of 17 cases of neurobrucellosis: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Arch Iran Med* 2012;15 (8):491-94.
2. Guven T, Ugurlu K, Ergonul O et al. Neurobrucellosis: clinical and diagnostic features. *Clin Infect Dis* 2013;56 (10):1407-12.
3. Zhao S, Cheng Y, Liao Y, Zhang Z, Yin X, Shi S. Treatment efficacy and risk factors of neurobrucellosis. *Med Sci Mon* 2016; 22:1005-12.
4. Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *Int J Infect Dis* 2009;13:339-43.
5. Tarfarosh S, Manzoor M. Neurological manifestations of brucellosis in an Indian population. *Cureus* 2016;8(7):1-7.
6. Demiroğlu YZ, Turunç T, Karaca S et al. Bruselloza sinir sistemi tutulumu; klinik sınıflama, tedavi ve sonuçlar. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):401-10.
7. Abdolbagi MH, Rasooli-Nejad M, Jafari S, Hasibi M, Soudbakhsh A. Clinical and laboratory findings in neurobrucellosis: review of 31 cases. *Arch Iran Med* 2008;11: 21-5.
8. Shehata GA, Abdel-Baky L, Rashed H, Elamin H. Neuropsychiatric evaluation of patients with brucellosis. *J Neurovir* 2010;16:48-55.
9. Shakir RA. Neurobrucellosis. *Postgrad Med* 1986;62:1077-79.
10. Yetkin MA, Bulut C, Erdiç FS, Oral B, Tulek N. Evaluation of the clinical presentations in neurobrucellosis. *Int J Infect Dis* 2006; 10: 446-52.
11. Işııkay S, Olmez A. Neurobrucellosis developing unilateral oculomotor nevre paralysis. *Am J Emerg Med* 2012; 30: 5-7.
12. Kuru AS, Metan G, Aygen B, Sümerkan B. Relaps ile seyreden bir nörobruselloz olgusu ve kısa literatür derlemesi. *Erciyes Tıp Derg* 2009;31:66-69.
13. Eren S, Bayam G, Ergönül Ö et al. Cognitive and emotional changes in neurobrucellosis. *J Infect* 2006; 53:184-9.
14. Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S et al. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2011:1523-28.
15. Yüce A, Alp-Çavuş S. Türkiye'de bruselloz: genel bakış. *Klimik Derg* 2006;3:87-97.
16. Dağlar DE, Baysan BÖ. İnsanda brusella enfeksiyonlarının tanısında kullanılan tanı yöntemleri. *İnönü Üniv Sağlık Bil Derg* 2014;3 (2):46-8.
17. Bodur H, Erbay a, Akinci E, Colpan A, Cevik MA, Balaban N. Neurobrucellosis in an endemic area of brucellosis. *Scand J Infect Dis* 2003;35:94-7.
18. Balcı M, Kader Ç, Yılmaz N, Uyar M, Erdoğan Y. Endemik bölgelerde bruselloz tanısında serolojik testlerin kombinasyonu. *Kafkas J Med Sci* 2014;4(1):19-22.
19. Araj GF, Lulu AR, Khateeb MI, Saadah MA, Shakir RA. ELISA versus routine tests in the diagnosis of patients with systemic and neurobrucellosis. *APMIS* 1988;96(2):171-6.
20. Araj GF, Lulu AR, Saadah MA, Mousa AM, Strannegard IL, Shakir RA. Rapid diagnosis of central nervous system brucellosis by ELISA. *J Neuroimmunol* 1986;12:73-82.
21. Dizer U, Beker CM, Çiçek H, Güner ÖR, Zeren İ, Pahsa A. Bruselloz tanı yöntemlerinin etkinliğinin araştırılması. *Uludağ Üniv Tıp Fak Derg* 2005;31(2):87-93.
22. Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ, Alwatban J, Mclean DR. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation. *Am J Neuroradiol* 2004; 25:395-401.
23. Erdem H, Senbayrak S, Meriç K et al. Cranial imaging findings in neurobrucellosis: results of Istanbul-3 study. *Infection* 2016, DOI 10.1007/s15010-016-0901-3
24. Gul HC, Erdem H, Gorenek L et al. Management of neurobrucellosis: an assessment of 11 cases. *Inter Med* 2008;47:995-1001.

Sorumlu Yazar: Esra Tanyel,

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Tel: +90 5062488521,

E-posta: estanyel@yahoo.com.tr