

# Nadir bir inme nedeni: Brusella Vaskülit

A RARE STROKE CAUSE: BRUCELLA VASCULITIS

Refik KUNT<sup>1</sup>, Behice Bircan KURŞUN<sup>2</sup>, İhsan Şükrü ŞENGÜN<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Aydın Devlet Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Aydın

<sup>2</sup> Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

### ÖZ

Bruselloz gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla rastlanan ve multisistem tutulum ile karakterize olan zoonotik bir hastalıktır. Sinir sistemi tutulumu nadirdir ve insidansı %4-11 arasındadır. Kranial sinir patolojileri, optik staz, menenjit, myelit, radikulopati, periferik nöropati ve vaskülopati en sık görülen nörobruselloz bulgularıdır ve klinik tablo değişik kombinasyonlarda kendini gösterebilmektedir. Bruselloza bağlı serebral vaskülopati çok nadir görülmekte olup literatürde birkaç olgu sunumu ile ifade edilmiştir. Bu yazıda derin serebral penetran damarların vaskülitik tutulumu neticesinde inme gelişen 60 yaşında erkek bir nörobruselloz olgusunun sunulması ve literatür eşliğinde tartışılması amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nörobruselloz, Vaskülit, İnme

### ABSTRACT

Brucellosis is a zoonotic disease characterized by multisystem involvement and is frequently encountered in developing countries. Nervous system involvement is rare, with a reported incidence of 4-11%. Cranial nerve pathologies, optic stasis, meningitis, myelitis, radiculopathy, peripheral neuropathy and vasculopathy are the most common findings of neurobrucellosis and the clinical picture may show itself in various combinations. Cerebral vasculopathy due to brucellosis is a very rare entity, with only a few cases reported in the literature. In this article, it is aimed to present a case of a 60-year-old male neurobrucellosis who developed stroke due to vasculitic involvement of deep cerebral penetrating vessels and to discuss it in the light of the literature.

**Keywords:** Neurobrucellosis, Vasculitis, Stroke

### Refik KUNT

Aydın Devlet Hastanesi

Nöroloji Kliniği

AYDIN

orcid.org/

Bruselloz tüm dünya genelinde ve özellikle ülkemiz gibi Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde endemik olarak görülen önemli bir zoonotik bir hastalıktır. İnsanlara bulaş enfekte hayvanların çiğ et, süt, süt ürünleri ve sekresyonlarıyla rastlantısal olarak olmaktadır. Etken mikroorganizma tüm organ ve sistemleri tutabildiğinden

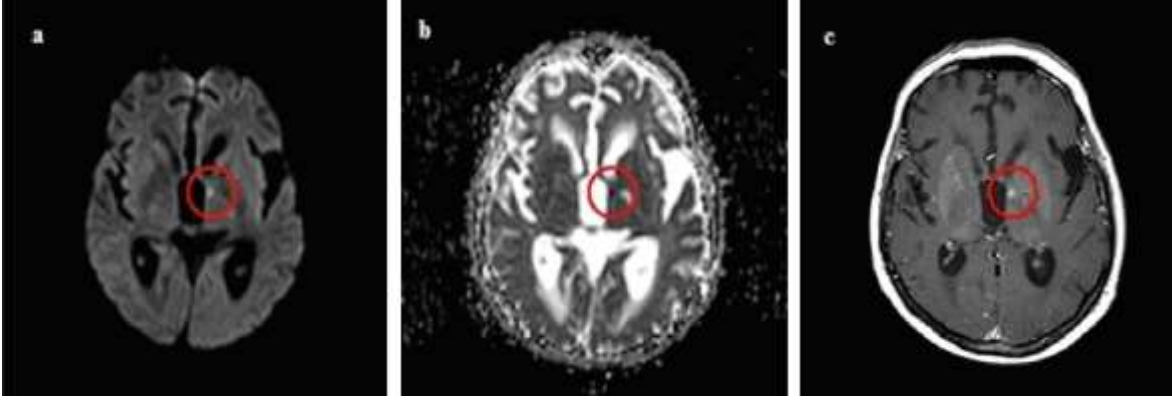
linik tablo çeşitlilik gösterebilir. Brusellozda santral sinir sistemi tutulumu nadirdir. Sıklığı değişik çalışmalarda farklı olmakla birlikte erişkinlerde %4-11 oranındadır (1). Etiyolojide yer alan önemli faktörlerden biri brusellozun vaskülit yapıcı etkisidir. Vaskülitte bağlı tutulum deri, ekstremiteler, aort ve serebral vasküler sistemde görülebilir

(2). Bu yazıda progresif kognitif yıkıma ek olarak, solda okuler - motor bulgular ile bilateral piramidal sistem tutulumlu nörobruselloza bağlı gelişen vaskülit olarak değerlendirilen olgudan bahsedeceğiz.

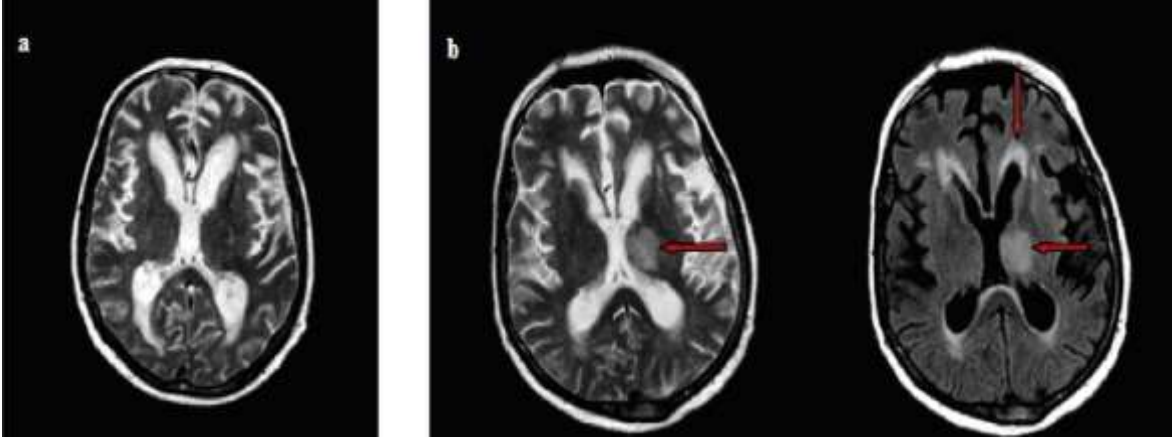
## OLGU

Yaklaşık on ay önce sağ gözde hiperemi ve bulanık görme şikayeti başlayan 60 yaşında erkek hasta, 4 ay süre ile göz hastalıkları polikliniklerinde takip edilmiş. Sol gözde pitoz şikayetinin eklenmesi üzerine başvurduğu merkezde yatarak bir ay tetkik edilerek santral sinir sistemi (SSS) vaskülitini ön tanısıyla oral prednizolon ile tedavisi düzenlenerek taburcu edilmiş. İki aydır ataklar şeklinde seyreden ilerleyici bilinç bulanıklığına ek olarak birkaç gündür solda okuler - motor ve bilateral piramidal sistem tutulumu olması nedeniyle poliklinikte değerlendirildi. Özgeçmişinde sağ gözde kornea dekolmanı nedeni ile 10 ay önce operasyon öyküsü vardı. Soy geçmişinde özellik yoktu. Mesleği hayvancılık olan hastanın, 10 ay önce hayvanlarının bruselloz nedeniyle telef olduğu öğrenildi. Fizik muayenesi normal olan hastanın nörolojik değerlendirmesinde; bilinç açık, kooperasyon sınırlı, yer zaman oryantasyonu yok, kişi oryantasyonu sınırlı, sağ pupil fiks dilate (operasyona sekonder sekel) solda pitoz, konuşması dizartrik, alt ekstremitelerde kas gücü bilateral 2/5, aşıl ve patella refleksleri azalmış, bilateral alt ekstremitelerde patolojik refleksleri pozitif. Meninks irritasyon kanıtları negatifti. Laboratuvar tetkiklerinden hemogramında lökositozu vardı. Sedimentasyon (20mm/h; referans aralık 0-15mm/h) ve CRP (16,7 mg/l; referans aralık: 0,1-8,2mg/l birimleri) değerlerinde yükseklik saptandı. Vaskülit markerleri negatifti ve diğer biyokimyasal parametrelerinde anlamlı bulgu yoktu. TORCH enfeksiyon parametreleri, sifiliz taraması ve *Salmonella* antijenleri negatif saptandı. Serum Rose Bengal testi pozitif, Brusella tüp aglütinasyon (Wright) testi pozitif (1/160), 2ME-Wright testi pozitif (1/80) saptandı. Lomber ponksiyon (LP) yapıldı. Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nın açılış basıncı yüksek (312 mmH<sub>2</sub>O), görünümü berrakti. Lökosit sayısı yüksekti (320/mm<sup>3</sup>) ve % 90 lenfosit hâkimiyeti vardı. BOS parametrelerinde glukoz azalmış (36 mg/dl, eş zamanlı kan glukozu 146mg/dl), protein yüksek (71 mg/dl), sodyum:130 mmol/l, klor:110 mmol/l saptandı. BOS Adenovirus, Enterovirus, Varicella zoster ve Herpes

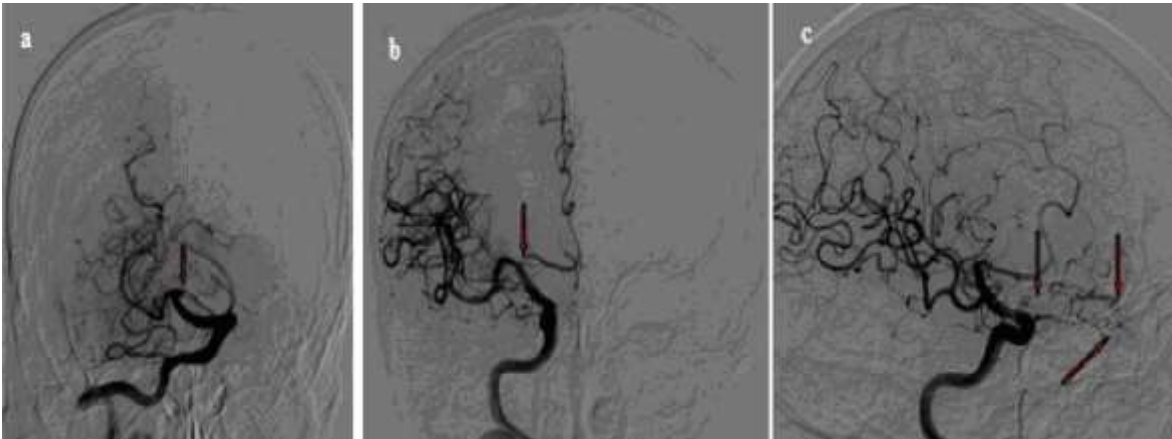
simpleks virüsleri için yapılan PCR incelemesi negatifti. Kan ve BOS kültüründe *Brucella spp.* üredi. BOS sitolojisinde saptanan artmış sayıda dejenere görünümlü polimorf nüveli lökositler, mononükleer hücreler ile makrofajlar SSS enfeksiyonu ile uyumluydu. Beyin ve difüzyon ağırlıklı manyetik rezonans görüntülerde (MRG) da normalden geniş lateral ventriküller ve 3. ventriküler, transependimal BOS rezorbsiyonu, periventriküler beyaz cevherde kronik iskemik değişiklikler, T1 ağırlıklı seride sağ bazal ön beyinde hiperintens odaklar, milimetrik difüzyon kısıtlanması alanları ve kontrastlanan milimetrik infarkt alanları saptandı (Resim 1). Beyin MRG anjiyografi normaldi. Hastada klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla nörobruselloz düşünüldü ve enfeksiyon hastalıkları önerisiyle seftriakson, doksisisiklin rifampisin tedavisi başlandı. Tedavi süresince ateş yüksekliği saptanmadı ve klinik durumunda regresyon gözlemlendi. Ayrıca daha önce izlendiği merkezde başlanan oral kortikoterapi birkaç kez tedricen azaltılarak kesilmeye çalışıldı ancak her seferinde tabloda konfüzyon ve bilinç bulanıklığı şeklinde kötüleşme oldu. Kortizon dozunun yükseltilmesi ile bu tablo her seferinde düzeldi. Antibiyoterapinin 10. gününde somnolansı olması, klinik progresyon gözlenmesi ve kortikoterapi tedavisi ile belirgin klinik düzelmeye olması üzerine bruselloza sekonder ve/veya ek olabilecek nedenleri araştırmak için tekrar yapılan beyin MRG'da sol talamusta yeni gelişen hiperintens lezyonun (Resim 2b) yanı sıra beyin MRG anjiyografide 10 gün önce yapılan incelemede gözlenmeyen bilateral posterior serebral arterler (PCA)'in P1 parçasının oklüde olduğu saptandı. Vaskülitte sekonder olabileceği düşünüldü. Ayırıcı tanı için yapılan dijital substrakt anjiyografide (DSA) sol PCA ve sol serebellar arterlerde saptanan vasküler kontur düzensizlikleri, stenoz ve vasküler kesilme işaretlerinin vaskülit ile uyumlu olduğu belirtildi (Resim 3). Nörobruselloza bağlı gelişen vaskülitte sekonder inme olarak değerlendirilen olguya uygulanan antibiyoterapiye ek olarak 1gr/gün IV kortikoterapi 10 gün uygulandıktan sonra somnolansı düzeldi. Yatak içi fizyoterapi programı ve oral kortikoterapi (1mg/kg/gün) ile yaklaşık iki ay süren hospitalizasyon sonrası tek taraflı destekle mobilize şekilde antibiyotik tedavisine devam edilmesi önerilerek taburcu edildi.



**Resim 1.** Diffüzyon ağırlıklı görüntülemelerde (1.a) sağ kaudakt nükleus ve eksternal kapsülde milimetrik diffüzyon kısıtlanma alanları ve ADC hartasındaki karşılığı (1.b) ile beraber Aksial T1 ağırlıklı sekansta (1.c) infarkt alanına uyan kısımlarda kontrastlanma saptanması vaskülitü destekler niteliktedir.



**Resim 2.** Beyin MRG'da aksial kesitlerde T2 ve FLAIR ağırlıklı görüntülerde önceki incelemede (2.a) izlenmeyen sol talamusta yeni gelişen hiperintens lezyonun görüntüsü (2.b).



**Resim 3.** DSA'da sol posterior serebral arter (PCA) P1 parçası daralmakta ve tıkanmaktadır (3.a-b). Sol superior serebellar arter çıkımında da diffüz bir daralma saptandı (3.c).

## TARTIŞMA

*Brucella* basili vücuda girdikten sonra ilk üremesini retiküloendotelial sistemde yapar ve hematogen yayılımla SSS'ne girer, meninkslere yerleşir ve latent kalıp daha sonra komşu sinir yapılarına yayılarak nörobruselloza yol açabilir (1-6). Nöropsikiyatrik değişiklikler, kranial sinir patolojileri, optik staz, menenjit (akut, subakut veya kronik formda), myelit, radikulopati, periferik nöropati ve vaskülopati en sık görülen nörobruselloz bulgularındır ve klinik tablo değişik kombinasyonlarda kendini gösterebilse de nörobrusellozun patofizyolojisi halen daha belirsizliğini korumaktadır. Öne çıkan hipotezlerden ilki bakterinin SSS'ne doğrudan invazyonudur ve akut dönemde toksik etkiye bağlı olarak görülen baş ağrısı ve nöropsikiyatrik belirtiler şeklindeki nonspesifik bulgular verir. İkincisi ise endotoksinler, sitokinler, alerjik reaksiyonlar veya antijen benzerlikleri gibi otoimmün mekanizmalara bağlı gelişen alevli klinik tablolarıdır (7).

Nörobruselloz tanısı için klinik tablonun başka bir hastalık ile açıklanamıyor olması yanı sıra nörolojik semptom ve bulguların varlığında yapılan lomber ponksiyonda BOS'da lenfosit hakimiyetinin ön planda olduğu hücre ve protein artışı ile birlikte glukoz seviyesinde azalma vardır. BOS'da *Brucella* türlerinin izolasyonu ve/veya anti-*Brucella* antikörlerinin gösterilmesi ile de tanı konulabilir. Tanıda altın standart etkenin kültürde üretilmesidir (4).

Ayrırcı tanıda nörogörüntüleme mutlaka olmalıdır. Nörobruselloz olgularında SSS tutulumu MRC'da üç farklı şekilde görülebilir: inflamasyon, ak madde değişiklikleri ve vasküler tutulum. İnflamasyon; meninkslere, perivasküler boşluklar ve lomber sinir köklerinin etkilenimi şeklindedir (2,8). Ak madde değişiklikleri; multipl skleroz, akut dissemine ensefalomyelit veya Lyme hastalığı andırır şekilde periventriküler bölge veya arkuat liflerin etkilenimine bağlıdır ve immün mekanizmalara bağlı geliştiği düşünülmektedir (2,8). Vasküler tutulum ise esas olarak iki mekanizma ile açıklanmaktadır. Birinci mekanizma muhtemelen embolik fenomenin bir sonucu olan bir mikotik anevrizma rüptürüne bağlı gelişen hemorajidir. Diğer mekanizma ise laküner infarktlar,

küçük kanamalar veya venöz trombozlarla sonuçlanan bir panarterit tablosudur (9). Bu patolojik nedenin vazospazm ya da inflamatuvar vaskülit mi olduğu konusu henüz tartışmalıdır. Ancak brusellozun vaskülit nedeni olduğu iyi bilinmektedir. Bu vaskülitte hem arteriyel hem de venöz tutulum olabilir (2,9). Bu hastalıkta vasküler yapının boyutu ya da lokalizasyonu hastalığın tutulumu için tercih farklılığı oluşturmaz (10). Brusellozun vasküler tutulumunda ayrıca DSA tanıda oldukça önemli yer tutmaktadır. Segmental stenoz, küçük-orta çaplı arterlerin anevrizmal görünümü şeklindeki düzensizliklerin ve damarın kesikmiş gibi görünmesi ya da etkilenen bölgedeki kan akımında azalma görülmesi DSA'nın tipik bulgularındandır.

Nörobruselloz tedavisi için yapılmış kontrollü, randomize bir çalışma olmasa da hücre içi yerleşen bakterinin daha etkin tedavi edilerek relaps olasılığının azaltılmak istenmesi nedeniyle monoterapi önerilmez. Genel kabul gören kombinasyon tedavi protokolü; doksisisiklin ile birlikte kan-beyin bariyerini geçebilen iki ya da üç ilacın (rifampisin, trimetoprim-sülfametoksazol, seftriakson gibi) birlikte birkaç ay (3-12 ay) uygulanmasıdır (11).

Olgumuz klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularıyla nörobruselloz olarak değerlendirilmiştir. Olgumuzda antibiyoterapiye rağmen progresyon sonrası saptanan bulguların ayrıntılı inceleme sonrası derin serebral penetran damarların vaskülitik tutulumuna sekonder inme nedeniyle olduğu saptanmış ve vaskülit tedavisi sonrası klinik tablosu belirgin düzelmiştir. Sonuç olarak, bruselloza bağlı sinir sistemi tutulumunda çok farklı nörolojik tablolar da ortaya çıkabilmektedir ve endemik bölgelerde açıklanmayan nörolojik bulguları olan hastalarda nörobruselloz ayrırcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Eğer bu hastalarda standart tedaviye rağmen klinik progresyon saptanırsa, bruselloza sekonder gelişen SSS vaskülitini ayrırcı tanıda her zaman akılda tutulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Erdem H, Senbayrak S, Meriç K, et al. Cranial imaging findings in neurobrucellosis: results of Istanbul-3 study. *Infection* (2016) 44:623–631 doi:10.1007/s15010-016-0901-3
2. Gencer M, Turkoglu R, Yildirim B, ve ark. Brusella Vaskülitü. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2010; 47: 348-50 doi:10.4274/npa.y5423
3. Karsen H, Tekin Koruk S, Duygu F, et al. Review of 17 cases of neurobrucellosis: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Arch Iran Med* 2012;15 (8):491-94.
4. Tanyel E. Nörobruseloz. *Ortadoğu Tıp Dergisi* 2017; 9(1):39-41 doi: 10.21601/ortadogutipdergisi.285452
5. Gul HC, Erdem H, Bek S. Overview of neurobrucellosis: a pooled analysis of 187 cases. *Int J Infect Dis* 2009;13:339-43.
6. Buzgan T, Karahocagil MK, Irmak H, et al. Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e469–78. 4.
7. Oueslati I, Berriche A, Ammari L, et al. Epidemiological and clinical characteristics of neurobrucellosis case patients in Tunisia. *Médecine et maladies infectieuses* 46 (2016) 123–130 doi: 10.1016/j.medmal.2016.01.005
8. Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ et al. Neurobrucellosis:clinical and neuroimaging correlation. *Am J Neuroradiol* 2004; 25:395-401.
9. Adaletli I, Albayram S, Gurses B, et al. Vasculopathic changes in the cerebral arterial system with neurobrucellosis. *Am J Neuroradiol*. 2006; 27:384-6.
10. Milionis H, Christou L, Elisaf M. Cutaneous manifestations in brucellosis: case report and review of the literature. *Infection* 2000; 28:124-6
11. Demiroğlu YZ, Turunç T, Karaca S et al. Bruselloza sinir sistemi tutulumu; klinik sınıflama, tedavi ve sonuçlar. *Mikrobiyol Bul* 2011;45(3):401-10.