



Ergen Nörobruselloz Olgusu

An Adolescent Norobrusellosis Case

Eda Naz Özdemir²(ID), Melike Emiroğlu¹(ID), Gülsüm Alkan¹(ID), Şadiye Kübra Tüteröz¹(ID), Hatice Türk Dağı³(ID)

¹ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

² Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hastalıkları Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

³ Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Makale atfı: Özdemir EN, Emiroğlu M, Alkan G, Tüteröz ŞK, Türk Dağı H. Ergen nörobruselloz olgusu. J Pediatr Inf 2024;18(1):37-39.

Öz

Bruselloz ülkemizde sık görülen bir zoonozdur. Her sistemi tutabilir ve farklı klinik tablolara yol açabilir. Sinir sistemi tutulumu, bruselloz hastalarının %3-10'unda gözlenir. Baş ağrısı, nörobruselloz açısından uyarıcı bir bulgudur. On beş yaşında erkek hasta yaklaşık beş gündür süren ateş, eklem ağrısı, baş ağrısı ve kusma ile başvurdu. Fizik muayenesinde sol diz eklem çevresinde artış dışında özellik yoktu. C-reaktif protein (CRP) değeri yüksek ve Rose Bengal testi pozitif olan hastanın *Brucella* Wright aglütinasyon testinde 1/1280 titrede pozitiflik gözlemlendi. Beyin omurilik sıvısında (BOS) lenfositik pleositoz, protein yüksekliği ve glukoz düşüklüğü saptandı. *Brucella* BOS PCR testi ve BOS aglütinasyon testi negatif olan hastanın BOS kültüründe *Brucella* spp. üredi. Doksisisiklin, rifampisin ve sefotaksim tedavisi ile şikayetleri hızla gerileyen hasta doksisisiklin ve rifampisin tedavisi 12 haftaya tamamlanmak üzere taburcu edildi.

Anahtar Kelimeler: Brusella, bruselloz, meningoensefalit, nörobruselloz

Abstract

Brucellosis is a common zoonosis in our country. It can involve every system and lead to different clinical pictures. Nervous system involvement occurs in 3-10% of brucellosis patients. Headache is a warning sign for neurobrucellosis. A 15-year-old male patient presented with fever, joint pain, headache and vomiting lasting for about five days. His physical examination was unremarkable except for an increase in the left knee joint circumference. A positive 1/1280 titer was observed in the *Brucella* Wright agglutination test of the patient whose C-reactive protein (CRP) elevation and Rose Bengal test were positive. Lymphocytic pleocytosis, high protein and low glucose were detected in cerebrospinal fluid (CSF). *Brucella* CSF PCR test and CSF agglutination test were negative. *Brucella* spp. grew in CSF culture. The patient's complaints regressed rapidly with doxycycline, rifampicin and cefotaxime treatment, and the patient was discharged to complete the doxycycline and rifampicin treatment in 12 weeks.

Keywords: *Brucella*, brucellosis, meningoencephalitis, neurobrucellosis

Giriş

Bruselloz, az gelişmiş ülkelerde sık görülen bir enfeksiyon hastalığıdır. Türkiye'de özellikle İç Anadolu, Doğu Anadolu ve Güney Doğu Anadolu bölgelerinde yaygındır. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Zoonotik ve Vektörel Hastalıklar Daire Başkanlığının, 2017 Türkiye Bruselloz İnsidans Haritası incelendiğinde Konya ilinin %24.2 ile ülke ortalamasının üzerinde insidansa sahip olduğu görülmektedir (1). Bruselloz, her yaş ve cinsiyette görülebilmekle beraber en sık 15-35 yaş arasın-

da karşımıza çıkmaktadır. *Brucella* enfeksiyonu insana çeşitli yollarla bulaşabilmektedir. Sıklıkla çiğ süt ve ürünlerinin tüketilmesi veya enfekte hayvanla direkt temas ile bulaşmaktadır (2). Hayvan yetiştiricileri, veteriner hekimler, mezbaha çalışanları, sağlık memurları ve et sanayisinde çalışanlar bu sebeple risk altındadır. Vücuttaki birçok sistemi etkileyerek farklı klinik tablolara yol açabilmektedir.

Nörobruselloz, akut menenjit veya meningoensefalit, kronik periferik form (radikülopati) ve kronik kraniyal sinir sistemi

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Eda Naz Özdemir

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,
Konya, Türkiye

E-mail: enozguler@gmail.com

Geliş Tarihi: 06.06.2023

Kabul Tarihi: 27.08.2023

Çevrim içi Yayın Tarihi: 19.03.2024

©Telif Hakkı 2024 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği.
Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

enfeksiyonu (meningoensefalit, miyelit, serebellar tutulum, kraniyal sinir felçleri) olmak üzere üç kategoriye ayrılabilir (3). Nörobrusellozun sebep olduğu nörolojik patolojilerden en sık görülen, %60 oranında davranış değişiklikleridir. Ayrıca, %50 menenjit, %35.2 periferik nöropatiler, %19 kraniyal nöropatiler, %17 miyelopatiler, %16 serebrovasküler komplikasyonlar ve %11 nöbetler olarak sıralanmaktadır (4). Nörobruselloz tanısı aşağıdaki kriterlerin herhangi birinin varlığı ile konulur; hastanın normal aktivitesini engelleyen şiddetli ve sürekli baş ağrısı, uykusuzluk, konfüzyon, depresyon gibi nörobrusellozun şüpheli semptom ve bulguları, davranış değişikliği, inkontinans, ense sertliği ve muayenede herhangi bir nörolojik bulgu, beyin omurilik sıvısından (BOS) etkenin izolasyonu ve/veya BOS'ta anti-*Brucella* antikorlarının pozitifliği, BOS'ta lenfositik pleositoz, yüksek protein ve düşük glukoz varlığı veya kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) veya bilgisayarlı tomografi (BT) tarama bulguları varlığı (5). Brusella menenjitli hastalarda kültür pozitifliği %3 olarak bildirilmiştir (6). Olgumuz, nadir görülen nörobrusellozun klinik bulguları ve tedavisini vurgulamak amacıyla önem taşımaktadır.

Olgu Sunumu

On beş yaşında erkek hasta yaklaşık beş gündür süren ateş, sırtında ve diz ekleminde ağrı, baş ağrısı ve kusma nedeniyle ilçe devlet hastanesine başvurmuştu. Ateş özellikle akşamları yükseliyormuş. Rose Bengal testi pozitif saptanmıştı. Dört ay önce de benzer şikayetleri olmuş, kendiliğinden kaybolmuş. Öğrenci olan hastanın brusella bulaşı açısından bilinen riskli faaliyeti yoktu. Fizik muayenesinde; ateş 36.4 °C, nabız 71 atım/dakika, solunum 18 nefes/dakika, kan basıncı 110/60 mmHg, bilinci açık, oryantasyonu ve kooperasyonu normaldi. Meninks irritasyon bulguları negatifti, patolojik refleksi yoktu. Sol ve sağ diz eklemleri arasında bir santimetre çap vardı, eklemlerde ısı artışı ve kızarıklık yoktu. Diğer sistem muayeneleri normaldi. Laboratuvar testlerinde, periferik kanda lökosit sayısı 4990/mm³ (%61.8 nötrofil), C-reaktif protein 12.3 mg/L, eritrosit sedimentasyon hızı 2 mm/saat, prokalsitonin 0.09 mikrogram/L idi. Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri normaldi. Açıklanamayan baş ağrısı, kusma ve uykuya meyil olması nedeniyle lomber ponksiyon (LP) yapıldı. BOS bulanıktı, boyasız direk bakıda 330/mm³, boyalı direk bakıda 110/mm³ nötrofil gözlemlendi. Gram boyama negatifti. BOS protein 228.9 mg/dL, glukoz 24 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 110 mg/dL) idi. Kan ve BOS kültürleri gönderildi. BOS viral-bakteriyel menenjit polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) paneli ve *Brucella* BOS PCR negatifti. Kan kültüründe üreme olmadı. Serumda *Brucella* tüp aglütinasyonu 1/1280 titrede pozitif sonuçlandı. BOS *Brucella* tüp aglütinasyonu negatif sonuçlandı. Yatışının yedinci gününde otomatize (Biomerieux Bact/Alert 3D) BOS kültüründe *Brucella* spp. üredi. Doksisiklin, rifampisin, sefotaksim tedavisi başlandı. Ekokardiyografisi (EKO) normaldi. Kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MR) normaldi. Baş ağrısı

hızla geriledi. Tedavinin 17. gününde ateş, makülopapüler döküntü ve pansitopeni saptandı. İlaç reaksiyonuna bağlı olduğu düşünülerek rifampisin ve sefotaksim kesildi. Tedaviye siprofloksasin ve doksisiklinle devam edildi. Döküntüsü gerileyen hastanın ateş ve nötropenisinin devam etmesi üzerine hastanın tüm ilaçları kesilerek üç gün filgrastim tedavisi verildi. Ta-kipte ateşi olmayan nötropenisi gerileyen hastanın tedavisine yakın gözlem yapılarak rifampisin ve doksisiklin olarak devam edildi. Döküntü tekrarlamadı. Döküntü nedeni sefotaksime bağlı ilaç reaksiyonu olarak değerlendirildi. Paraneural olarak (sefotaksim ardından siprofloksasin, rifampisin ve doksisiklin) toplam bir aya tamamlanan hastanın tedavisi oral doksisiklin ve rifampisinle 12 haftaya tamamlandı. Şikayetleri gerilediği ve nörolojik defisit görülmediği için kontrol LP yapılmadı.

Tartışma

Küresel olarak nadir olmasına rağmen, nörobrusellozun bruselloz için endemik olan ülkelerde nispeten yaygın olduğu bildirilmektedir. Nörobrusellozun, toplumdan edinilmiş MSS enfeksiyonlarının %0.5'ini oluşturduğu tahmin edilmektedir (3). Ülkemizde brusellozlu hastaların değerlendirildiği değişik çalışmalarda nörobrusellozlu olgulara %2.7 ile %17.8 arasında farklı sıklıklarda rastlandığı sonucuna ulaşılmıştır (7). Çalışmalarda en yaygın klinik bulgu %91 ateş, ardından %87 baş ağrısı, %67 meningeal bulgular, %65 mide bulantısı ve kusma, %22 bilinç kaybı, %13 fokal nörolojik defisit ve %11 olguda papilödem, %11 nöbet, %5 davranış değişiklikleri olarak bildirilmiştir (8). Nörobrusellozda BOS incelendiğinde, hastamızda olduğu gibi sıklıkla lenfositik pleositoz, protein artışı, normal veya hafif azalmış glukoz düzeylerinin olduğu görülmektedir.

Bruselloz tanısı, kan, kemik iliği, karaciğer, lenf nodu, BOS, sinoviyal sıvı, prostatik sıvı örneklerinden mikroorganizmanın izolasyonu ve/veya klinik bulgular varlığında seroloji pozitifliği ile konulur (9). Bununla birlikte, serolojik testler bazen negatif sonuçlar verebildiğinden ve kültür bazlı yöntemlerin duyarlılığı laboratuvar tekniklerine ve BOS'taki bakteri miktarına bağlı olarak değişmesi nedeniyle teşhis zor olabilir (10). BOS metagenomik yeni nesil dizileme (mNGS) ve 16s rRNA dizileme tekniği gibi diğer tanı yöntemleri de nörobruselloz tanısında kullanılabilir ancak, endemik bölgelerde nadiren bulunurlar (11). Hindistan'da 244 bruselloz hastasından yapılan çalışmada, kan kültüründe pozitiflik %15.2, BOS kültüründe pozitiflik %10.5, SAT (serum aglütinasyon testi) pozitifliği serumda %80.5, BOS'ta %75.4, Rose Bengal testi pozitifliği %83.3 oranında gözlemlenmiştir. BOS'ta özellikle lenfositik pleositoz ve protein yüksekliği bildirilmiştir (12). Hastamızda, otomatize BOS kültüründe üreme ile kesin tanı konulmuştur.

Tedavinin genel prensibi intrasellüler geçişi iyi olan antibiyotiklerle kombinasyon rejimlerdir. Menenjit, endokardit, spondilit gibi fokal komplikasyonların varlığında antibiyotik tedavi ilkeleri komplikasyonsuz bruselloz tedavisi ile benzer-

dir, ancak tedavi süresi daha uzun (en az 8-12 hafta) olmalıdır (5). Tetrasiklinler bruselloz tedavisinde en etkili ilaçlardır fakat monoterapide relaps riski yüksektir. Doksisisiklin uzun etkili bir tetrasiklin türevidir, lipofiliktir, doku ve vücut sıvılarına iyi penetre olur, kan beyin bariyerini iyi geçer (13). Rifampisin in vitro etkinliği, makrofaj ve lökositlerin içerisine iyi penetrasyonu ve dokulara iyi geçişi nedeniyle bruselloz tedavisindeki diğer bir seçenektir. In vitro olarak tetrasiklinlerle sinerjistik etkileşim gösterir (14). Bazı üçüncü kuşak sefalosporinler BOS'ta yüksek konsantrasyonlara ulaştığından dolayı, nörobruselloz başlangıç tedavisinde 2-3 hafta doksisisiklin ve rifampisin tedavisine eklenebilir ancak duyarlılık testlerinin yapılması önerilmektedir (13). Hastamızda başlangıç tedavisi olarak sefotaksim, doksisisiklin, rifampisin kombinasyonu tercih edilmiştir. Nörobrusellozda kortikosteroidlerin etkinliği günümüze kadar onaylanmamıştır. Fakat, araknoidit, kraniyal sinir tutulumu, miyelopati, demiyelinizan lezyonlar, yüksek kafa içi basınç, ve optik nörit/papilödem gibi kliniklerde kullanılmışlardır (15). Hastamızda bu klinik bulgular bulunmadığı için tercih edilmemiştir.

Sonuç olarak bruselloz, vücutta tüm organ sistemlerinin tutulabildiği sistemik bir hastalıktır. Nörobruselloz en önemli klinik tablolardan biri olup kalıcı nörolojik sekeller olabilmektedir. Morbiditenin azaltılması, erken tanı ve uygun tedavi ile mümkündür. Brusellozun, endemik olduğu bölgedeki hekimler tarafından iyi tanınarak tedavi edilmesi kritik öneme sahiptir. Baş ağrısı, menenjit düşündüren başka bulgular olmasa da menenjit varlığı açısından uyarıcı olmalıdır. Hastamızın aile taraması normal ve hikayesinde bulaş için risk faktörü bulunmamasına rağmen bruselloz tanısı almıştır. İnsanlarda brusellozun önlenmesi evcil hayvanlarda brusellozun eradikasyonu ve kontrolüne bağlıdır. Bu açıdan veteriner hekimler ve doktorlar iş birliği içinde çalışmalıdır.

Hasta Onamı: Hasta onamı alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - ME, ENÖ, GA; Tasarım - ME, ENÖ; Denetleme - ME, GA; Kaynaklar- ENÖ, GA; Veri toplanması ve/veya işlemesi - ENÖ, ŞKT; Analiz ve/veya yorum - ME, ENÖ; Literatür taraması - ME, ENÖ; Yazıyı yazan - ENÖ, ME, GA, ŞKT, HTD; Eleştirel inceleme - ME, GA, ŞKT, HTD.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Bruselloz İstatistik Verileri. 2017. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoootikvektorel-bruselloz/istatistik>
2. Karsen H, Tekin Koruk S, Duygu F, Yapici K, Kati M. Review of 17 cases of neurobrucellosis: Clinical manifestations, diagnosis, and management. Arch Iran Med 2012;15(8):491-4.
3. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Edinburgh: Elsevier Health Sciences; 2019.
4. Soares CN, Silva MTT, Lima MA. Neurobrucellosis. Curr Opin Infect Dis 2023;36(3):192-7. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000920>
5. Guven T, Ugurlu K, Ergonul O, Celikbas AK, Gok SE, Comoglu S, et al. Neurobrucellosis: Clinical and diagnostic features. Clin Infect Dis 2013;56(10):1407-12. <https://doi.org/10.1093/cid/cit072>
6. Cabrera-Maqueda JM, Rumí LF, López GV, Guerrero AEB, Molina EG, Pérez JD, et al. Antibiotic diffusion to central nervous system. Rev Esp Quimioter 2018;31(1):1-12.
7. Kart Yaşar K, Şengöz G, Yıldırım F, Nazlıcan Ö. Nörobruselloz olgularının değerlendirilmesi. Bakırköy Tıp Derg 2007;3(2):57-60.
8. Naderi H, Sheybani F, Parsa A, Haddad M. Neurobrucellosis: Report of 54 cases. Trop Med Health 2022;50(1):77. <https://doi.org/10.1186/s41182-022-00472-x>
9. Doğanay M, Willke Topcu A, Soyletir G. Bruselloz. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi 2017:1827-34.
10. Papadopoulos VE, Patas K, Tountopoulou A, Velonakis G, Boufidou F, Chatzipanagiotou S, et al. Seronegative neurobrucellosis-do we need new neurobrucellosis criteria? Int J Infect Dis 2021;111:124-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.08.038>
11. Fan S, Ren H, Wei Y, Mao C, Ma Z, Zhang L, et al. Next-generation sequencing of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurobrucellosis. Int J Infect Dis 2018;67:20-4. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.11.028>
12. Salmaninejad A, Jafari Abarghan Y, Bozorg Qomi S, Bayat H, Yousefi M, Azhdari S, et al. Common therapeutic advances for Duchenne muscular dystrophy (DMD). Int J Neurosci 2021;131(4):370-89. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1740218>
13. Pappas GAN, Basilkovski M, Tisianos E. Brucellosis. N Engl J Med 2005;352(22):2325-36. <https://doi.org/10.1056/NEJMra050570>
14. Zhao S, Cheng Y, Liao Y, Zhang Z, Yin X, Shi S. Treatment efficacy and risk factors of neurobrucellosis. Med Sci Monit 2016;22:1005-12. <https://doi.org/10.12659/MSM.897947>
15. Soares CN, Angelim AIM, Brandão CO, Santos RQ, Mehta R, Silva MTTD. Neurobrucellosis: The great mimicker. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 2022;55:e0567. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0567-2021>