

# NÖROBRUSELLOZA BAĞLI BİR GEÇİCİ İSKEMİK ATAK VAKASI\*

C. Togay-Işıkay\*\*, A. Bingöl\*\*\*, A. Bingöl\*\*, N. Mutluer\*\*\*\*

*Nörobruselloz, sistemik brusellozun santral ve/veya periferik sinir sistemine lokalize bir formudur. Birçok nörolojik hastalığı taklit ettiği bilinmektedir. Bu makalede nörobrusellozun nadir rastlanan klinik formu olması nedeniyle genç bir geçici iskemik atak olgusu sunulmuştur.*

**Anabtar kelimeler:** Bruselloz, nörolojik komplikasyon, geçici iskemik atak

**Transient ischemic attack due to neurobrucellosis; a case report**

*Neurobrucellosis is a localised form of brucellosis in peripheral and/or central nervous system. It may mimic various neurological diseases. We report a case with transient ischemic attacks as a rare clinical form of neurobrucellosis.*

**Key Words:** Neurobrucellosis, neurological complication, transient ischemic attack

Bruselloz, etkeni Brusella grubu (en sık B.meliten-sis suşu) olan bir infeksiyon hastalığıdır (16, 23). Infeksiyon insanlara, bakterinin doğal rezervuarı olan koyun, keçi, sığır, domuz, deve, köpekle direkt temas veya bu hayvanların çiğ et, süt ve süt ürünlerini yemekle geçer (13, 23, 25). Her yaşta görülebilir, 20-40 yaş arası pik yapar (13). Hastalık sistemik veya lokalize belirtiler gösterebilir; akut, subakut veya kronik seyredebilir ve spesifik bir klinik tablo göstermediğinden kolaylıkla tanısı atlanabilir.

Brusellozun en sık komplikasyonu osteoartiküler tutulum, ikincisi ise nörobrusellozdur (NB) (11, 16). Sistemik brusellozda nörobruselloz insidansı %3-25 arasında değişmektedir (8, 13, 20-22). Nörobruselloz, brusellozun lokalize bir formudur, santral ve/veya periferik sinir sistemi tutulur (21, 22). Sinir sistemi tutulumu Brusella infeksiyonunun herhangi bir evresinde ortaya çıkabilir (6, 8, 20). Bu durum bakterinin fagositler içinde uzun süre intrasellüler olarak yaşayabilme özelliğine bağlıdır. Tüm vücut sıvılarında bulunan bakteri, kişinin immünitesi azalınca çoğalarak semptomlara neden olur (1, 11).

NB'un en sık görülen şekli akut menenjit ve meningensefalitir (1, 22). Bu tabloda baş ağrısı, kusma, ateş,

konfüzyon, papil stazi ve epileptik nöbetler görülür (1, 2, 5, 21, 22). Myelopati, kranial sinirler ve serebellumun tutulumu, yavaş progressif alt motor nöron tarzında flask paraparezi veya santral ve periferik tutulumların birlikte görüldüğü nörolojik tablolar NB'un diğer klinik şekillerine örneklerdir (1, 5, 6, 21, 22). Görüldüğü gibi NB'un kliniği santral ve periferik sinir sistemini tutan bir çok hastalığı taklit edebilir. Literatürde parkinsonizm, vertigo, migren, kronik intrakranial hipertansiyon, multipl skleroz, sensorinöral işitme kaybı, optik nevit, spinal kord, periferik sinir basısı ve geçici iskemik atak (TIA) taklit eden NB vakaları mevcuttur (9-12, 14, 19, 24).

## Olgu sunumu:

24 yaşında kadın hasta; spondilit tanısıyla Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Kliniği'nde yatmaktayken konuşma bozukluğunun eşlik ettiği sağ tarafında güçsüzlük ve uyuşukluk yakınmaları nedeniyle değerlendirildi. Nörolojik muayenesinde motor disfazi, sağ santral fasial paralizi, sağ silik hemiparezi, sağda yüzü içeren hemihipoestezi ve sağda taban derisi refleksi zayıf fleksör bulundu. Hastanın son bir ay içinde 8 kez benzer şekilde atakları olduğu ve 30 dakika kadar sürüp geçtiği öğrenildi. Hastanın 6 aydır bel ağrısı, son bir aydır da baş ağrısı, bulantı-kusma ve iştahsızlık yakınmaları vardı. Son bir ay içinde 6 kilo kaybı tarifliyordu. Öz geçmişinde taze peynir yeme alışkanlığı vardı.

Acil BBT'si normal bulunan hasta rekürren karotis TIA tanısıyla heparinize edilerek kliniğimize yatırıldı.

\*:1998'de Bursa'da yapılan 34. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

\*\* Araş.Gör.Dr.

\*\*\* Yard.Doç.Dr.

\*\*\*\* Prof.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara

Fizik muayenesi ve ataklar arasında nörolojik muayenesi normal bulundu. Biokimyasında SGOT: 60 U/L (N: 0-38 U/L), SGPT: 91 (N: 0-40 U/L) dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Tam kan sayımı, sedimentasyon, tam idrar tahlili, hepatit markerları, lipid profili, PTZ, aPTT, antitrombin III, protein C, protein S, antikardiolipin antikorları, ANA, anti-ds DNA, Ig'ler, immünelektroforez, ASO, CRP, RF normal bulundu. Kan, idrar ve boğaz kültürlerinde üreme olmadı. Kanda ikişer hafta aralarla ölçülen Brusella Wright testi titrajı 1/40, 1/80 ve 1/160 bulundu. Kanda Brusella Rose-Bengal ve Coombs (1/160) ile Brusella IgM (2-ME) pozitif bulundu.

BOS'ta total protein, albumin, klorür, IgA, G ve M, Ig G indeksi, oligoklonal band normal sınırlarda idi. BOS'da Brusella Wright, Rose-Bengal, Coombs ve Brusella IgM (2-ME) negatif bulundu. BOS'da patolojik bulgular ise şunlardı: Glukoz:20 mg/dl (eş zamanlı kan şekeri: 106 mg/dl), eritrosit: 100/mm<sup>3</sup>, lökosit: 120/mm<sup>3</sup> (%70 lenfosit). BOS kültüründe Brusella suis üredi. Antibiyogramda rifampisin ve tetrasikline duyarlı bulundu.

Hastada genç serebrovasküler hastalık etyolojisi araştırıldı. EKG'si ve transtorasik Ekokardiografisi normal olan hastanın transözofageal Ekokardiografisinde spontan eko kontrast, intrakardiyak trombus ve patent foramen ovale saptanmadı. Kontrol BBT'si, karotis dopler USG'si ve 4 damar serebral DSA'si normaldi. Serebral MRG'nde sağ insüler korteks posteriorunda, fuziform şekilli, T2A'da hiper, T1A'da hipointens, patolojik kontrast madde tutmayan lezyon görüntüledi, iskemik alan veya gliosis arasında ayırım yapılamadı.

Brusella'ya spesifik serolojik testlerin kanda pozitif olması, BOS'da lenfositik pleositoz olması, glukozun düşük bulunması ve BOS kültüründe Brusella suis üremesi nedeniyle hastaya NB tanısı konuldu ve antibiyotik tedavisi başlandı. 1-Trimetoprim/sulfametoksazol PO 160/800mg, 3x1, 2- Rifampisin PO 300mg, 3x1 3- (1 ay sonra) doksisisiklin PO 100mg, 2x1 . Bu tedavi şemasıyla ayda bir kontrole çağrılan hastanın ilaçlarını düzenli kullandığı ilk üç aylık sürede TIA sıklığı ve ağırlığı belirgin ölçüde azaldı ve kesildi. Tedavinin üçüncü ayında bulantı-kusma gibi yan etkileri nedeniyle ilaçlarını düzensiz kullanmaya başlayan hastanın TIA'larının tekrar başladığı gözlemlendi. Tekrarlanan BOS tetkiklerinde glukoz normal, lökosit: 7/mm<sup>3</sup>, Brusella Wright, Brusella Rose-Bengal zayıf pozitif, Coombs 1/80 titrede pozitif ve Brusella IgM (2-ME) negatif bulundu.

### **Tartışma:**

Genç bir serebrovasküler olay olan vakamız TIA etyolojisi yönünden oldukça detaylı araştırılmasına kar-

şın NB dışında bir etyolojik faktör saptayamadık. Literatürde TIA ile seyreden NB vakaları nadir de olsa mevcuttur (5, 17). TIA'a brusellozun yol açtığı infektif vaskülitin veya vazospazmın neden olduğu düşünülmektedir (1, 17). Hastamızın 4 damar serebral DSA'sinde vaskülit bulguları saptayamamış olmamız hastada problemin derin penetran arterlerde olduğunu gösterir ve bu damarların vaskülitini görüntüleme açısından DSA'nin klasik serebral anjiyografiye göre daha duyarlı olmasından kaynaklanabilir. Ayırıcı tanıda çok nadir ama çok da fatal olan Brusella endokarditinden tekrarlayıcı embolileri düşünmek gerekir (17). Hastamızın fizik muayenesi, EKG ve ekokardiografileri bu olasılığı ekarte ettirmiştir.

İlginç olan bir diğer nokta BOS'nda serolojik tetkiklerin negatif olmasına karşın BOS kültüründe üreme olması, öte yandan kandaki serolojik tetkiklerin pozitif olmasına karşın kültürde üreme olmamasıdır. ELISA spesifik antikor testi, bruselloz için spesifik her tip antikor titrajını saptamakta en güvenilir ve en duyarlı olan metoddur (3, 13, 17, 21-23), ikinci sırada Coombs' ve Rose-Bengal testleri gelir, en duyarlı olan Wright testidir (yanlış negatif oranı %30-50) (3, 17, 20, 23). Burada unutulmaması gereken bir diğer nokta kanda Brusella antikor titrajının 1/40 oluşu şüpheli pozitif, 1/80 oluşu kesin pozitif kabul edilirken BOS'ndaki herhangi bir titrajın (1/10'un bile) pozitif kabul edildiğidir (8). Hastamızdaki BOS bulgularının açıklaması kullanılan serolojik testlerin yeterli duyarlılıkta olmaması olabilir, literatürde bizim kullandığımız yöntemlerle negatif sonuç alınmış ama ELISA testiyle pozitif sonuç alınmış vakalar bildirilmiştir (15). Türkiye'de ELISA yöntemiyle Brusellaya spesifik antikorlar bakılmadığı için bu varsayımımızı doğrulayamıyoruz. Hastamızın kandaki bulguları ise Brusellayı kültürde üretmenin çok zor olması ve dolayısıyla kültürlerin ancak %15-30 oranında pozitif sonuç vermesiyle (3, 6, 13, 21- 23) açıklanabilir.

NB pek çok klinik tabloyu taklit ettiği ve klasik bir belirtisi olmadığı için genelde tanı geç (semptomlar başladıktan 2-12 ay sonra) konabilmektedir (20). Nitekim hastamızda da tanı bel ağrısı başladıktan 6 ay, TIA'lar başladıktan 2 ay sonra konabilmiştir. NB tanısı için standart kriterlerin bulunmaması da bir diğer zorluktur (20). BOS'nda serolojik testler veya kültürün pozitifliği tanıyı kesin olarak koydurur, yararlanılabilecek diğer ipuçları BOS sitokimyasında değişiklik (protein ve lenfosit artışı, şeker ve klorür düşüklüğü) olması ve spesifik tedaviyle klinik tablo ve laboratuvar tetkiklerinde düzelme olmasıdır (1, 4, 5, 6, 8, 16, 20).

Sistemik brusellozun tedavisi uzun süredir standartlaşmış olmasına karşın NB tedavisinde durum böyle

değildir (6, 22). Seçilecek antibiyotik hücre içine girebilme özelliğini taşımalı (6, 8, 17) ve kan-beyin bariyerini geçerek BOS'nda bakterisidal konsantrasyona ulaşmalıdır (6, 8, 14, 17). NB için 2 veya 3 antibiyotik birlikte kullanılması gerektiğinden bunların sinerjistik olması, en azından birbiriyle etkileşmemesi gerekir (8, 17, 18). Bu açıdan en iyi ikili kombinasyon rifampisin+doksisiklidir, üçüncü antibiyotik olarak trimetoprim/sulfametoksazol olabilir (1, 6, 8, 13, 21). Biz de hastamızda bu üçlü kombinasyonu kullanarak başarılı sonuç aldık.

Tedavinin ideal süresi de belirsizdir, vakadan vakaya değişmek üzere 3 ay kadar kısa veya 2 yıl kadar uzun sürdürenler olmuştur (6, 7, 8, 14, 15). Bizim NB tedavi protokolümüz tedaviyi en az bir yıl sürdürmek, bir yıl sonundaki BOS bulguları ve klinik duruma bakarak gerekirse 2 yıla uzatmak şeklindedir, tüm bu süre boyunca hasta her 3 ayda bir kontrole de gelmektedir. Şimdiye dek uzun süreli antibiyotik kullanımına bağlı herhangi bir ciddi yan etkiyle de karşılaşmadık. Brusella gibi intrasellüler olan ve inatçı, kronik nörolojik tablolara yol açabilen tüberkülozun tedavisinin 18-24 ay sürdüğünü düşündüğümüzde bu tedavi süresi bize mantıklı görünmektedir çünkü NB'da relaps oranı %30-40'a dek çıkabilmektedir (7, 13) ve relapsın yapacağı hasar uzun süre antibiyotik kullanılmaktan daha kötü sonuçlara yol açabilir.

#### Kaynaklar:

- 1- Al-Deeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Phadke JG: Neurobrucellosis: Clinical characteristics, diagnosis and outcome. *Neurology* 1989, 39: 498-501.
- 2- Al-Orainey IO, Laajam MA, Al-Aska AK, Rajapakse CN: Brucella meningitis. *J Infect* 1987, 14: 141-5.
- 3- Araj GF, Lulu AR, Saadah MA, Moussa AM, Strannegard I-L, Shakir RA: Rapid diagnosis of central system brucellosis by ELISA. *J Neuroimmunol* 1986, 12: 173-82.
- 4- Bahemuka M, Babiker MA, Wright SG, Al-Orainey I, Obeid T. The pattern of infection of the nervous system in Riyadh: A review of 121 cases. *Q J Med* 1988, 68: 517-24.
- 5- Bahemuka M, Shemena AR, Panayiotopoulos CP, Al-Aska AK, Obeid T, Daif AK: Neurological syndromes of brucellosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988: 1017-21.
- 6- Bashir P, Al-Kawi MZ, Harder EJ, Jinkins J: Nervous system brucellosis: Diagnosis and treatment. *Neurology* 1985, 35: 1576-81.
- 7- Bouza E, de la Torre MG, Parras F, Guerrero A, Rodriguez-Cr exems M, Gobernado J: Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* 1987, 9: 810-22.
- 8- Bucher A, Gaustad P, Pape E: Chronic neurobrucellosis due to *Brucella melitensis*. *Scan Infect Dis* 1990, 22: 223-6.
- 9- Bussona G, La Mantina L, Grazi L, Salmaggi A, Strada L: Neurobrucellosis mimicking multiple sclerosis: A case report. *Eur Neurol* 1989, 29: 238-40.
- 10-  eviker N, Baykaner K, G oksel M,  ener L, Alp H: Spinal cord compression due to brucella granuloma. *Infection* 198, 17: 304-5.
- 11- Espejo CED, Chaves FV, Ramis BS: Chronic intracranial hypertension secondary to neurobrucellosis. *J Neurol* 1987, 234: 59-61.
- 12- Işıkkay C, Aydın N, Bing l A: Nistagmus, işitme kaybı, spastik tetraparezi ve amenore: Bir nörobruselloz vakası. *N roloji* 1997, XXIV: 132-7.
- 13- Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI, Mustafa MY, Yusuf AR, Fenech FF: Human brucellosis in Kuwait: A prospective study of 400 cases. *Q J Med* 1988, 66: 39-54.
- 14- Molins A, Montalban J, Codina A: Parkinsonism in neurobrucellosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987, 50: 1707-8.
- 15- Mousa AAM, Koshy TS, Araj GF, Marafie AA, Muhtaseb SA, Al-Mudallal DS, Busharetulla MS: Brucella meningitis: Presentation, diagnosis and treatment-A prospective study of ten cases. *Q J Med* 1986, 60: 873-85.
- 16- Mousa AM, Bahar RH, Araj GF, Koshy TS, Muhtaseb SA, Al-Mudallal DS, Marafie AA: Neurological complications of brucella spondylitis. *Acta Neurol Scand* 1990, 81: 16-23.
- 17- Pascual J, Combarros O, Polo JM, Berciano J: Localized CNS brucellosis: Report of 7 cases. *Acta Neurol Scand* 1988, 78: 282-9.
- 18- Perez MAH, Rodriguez BA, Garcia AF, Diez-Tejedor E, Tella PB: Treatment of nervous system brucellosis with rifampin and doxycycline. *Neurology* 1986, 36: 1408-9.
- 19- Roldan-Montaud A, Jimenez-Jimenez FJ, Zancada F, Molina-Arjona JA, Fernandez-Ballesteros A, Gutierrez-Vivas A: *Eur Neurol* 1991, 31: 30-2.
- 20- Sanchez-Sousa A, Torres C, Campello MG, Garcia C, Parras F, Cercenado E, Baquero F: Serological diagnosis of neurobrucellosis
- 21- Shakir RA, Al-Din ASN, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA: Clinical categories of neurobrucellosis, a report on 19 cases. *Brain* 1987, 110: 213-23.
- 22- Shakir RA: Neurobrucellosis. *Postgrad Med J* 1986, 62: 1077-9.
- 23- Strannegard I-L, Araj GF, Fattah HA: Neurobrucellosis in an eight-year-old child. *Ann Trop Paediatr* 1985, 5: 191-4.
- 24- Thomas R, Kameswaran M, Murugan V, Okafor BC: Sensorineural hearing loss in neurobrucellosis. *J Laryngol Otol* 1993, 107: 104-6.
- 25- Vural S,  etin ET, Tuzlacı U, Tağ T: Brucella infeksiyonları. *Klinik Teşhiste Laboratuvar, Nurettin Uycan Cilt ve Basım Sanayii AŞ, İstanbul*, 1986, 162-3.