

Çocukluk Çağında Nörobrusellozis: Vaka Takdimi

CHILDHOOD NEUROBRUSELLOSIS: CASE REPORT

Dr.Sefer KUMANDAŞ*, Dr.Bahri ELMAS**, Dr.Kazım ÜZÜM***, Dr.Abdülhakim COŞKUN****, Dr.Mustafa FINDIK*****, Dr.Celal GÜR*****, Dr.Hüseyin PER*****

- * Doç., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Nöroloji BD, KAYSERİ
 ** Uz., SSK Niğde Hastanesi Pediatri Kliniği, NİĞDE
 *** Doç., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD,
 **** Yrd.Doç., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD,
 ***** Araş.Gör., Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD, KAYSERİ
 ***** Uz., Artvin Devlet Hastanesi Pediatri Kliniği, ARTVİN
 ***** Uz., Özel İbni Sina Kliniği, KAYSERİ

Özet

Bruselloz; brusella cinsi bakterilerle oluşan bir zoonozdur. Çocukluk çağı sistemik brusella enfeksiyonlarının %1'den azında santral sinir sistemi tutulumu olabilir. Klinik olarak nörobruselloz'u, santral sinir sistemini tutan diğer kronik progresif hastalıklardan ayırmak güç olabilir. Ensefalomyelit şeklinde seyreden olguların multipl skleroz ve akut dissemine ensefalomyelitten ayrılması prognoz ve tedavi açısından önemlidir.

Kusma, havale geçirme ve şuur bulanıklığı şikayetleri ile getirilen ve çiğ süttten yapılmış peynir yeme hikayesi olan 10 yaşında erkek hastanın, fizik muayenesinde; şuru uykuya meyilli, ense sertliği mevcut, kernig ve brudzinski müsbet idi. BOS incelemesinde 20/mm³ parçalı, 200/mm³ lenfosit izlendi, protein 112 mg/dl, glukoz 48 mg/dl bulundu ve BOS kültüründe üreme olmadı. Brusella wright aglütinasyon testi serumda 1/320 titrede, BOS'da 1/80 titrede pozitif bulundu ve kan kültüründe brusella üredi. Kraniyal MRI incelemesinde periventriküler ve subkortikal bölgelerde yaygın demiyelinize patoloji saptandı. Sekiz haftalık brusella tedavisi ile klinik ve laboratuvar bulguları tam olarak düzelen hastanın kontrol kraniyal MRI incelemesinde demiyelinize patolojinin de düzeldiği gözlemlendi.

Çocukluk çağında santral sinir sistemi demiyelinizasyonuna neden olan hastalıkların ayırıcı tanısında nadir görülmele birlikte nörobrusellozun da düşünülmesi gerektiği vurgulanmak istendi.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı, Nörobrusellozis

T Klin Pediatri 2003, 12:

Summary

Brucellosis; is an infection caused by brucella type bacteria. Central nervous system involvement may occur at less than 1 percent of childhood systemic brucella infections. It is important for treatment to distinguish cases with encephalomyelitis from those with multiple sclerosis and acut disseminated encephalomyelitis.

In the physical examination of 10 years old boy who was brought with the complaints of vomiting, seizure and unconsciousness and a story of eating cheese made of not cooked milk, we found that his consciousness had a tendency to sleep, he had neck stiffness. Kernig and brudzinsky were positive. In BOS examination 200/mm³ lymphocyte with 20/mm³ neutrophyl was found, protein was 112 mg/dl, and glucose 48 mg/dl and there was no growth in BOS culture. Brucella wright agglutination test was found positive at 1/320 titration in serum and 1/80 titration in BOS and brucella reproduced in blood culture. In cranial MRI examination, widespread demyelinated pathology was found.

It was observed that the patient's clinical and laboratory findings were fully improved after an 8 months of brucella treatment and demyelinated pathology was also improved in control cranial MRI examination.

We want to emphasize that in the differentiating diagnosis of diseases which cause central nervous system demyelination in childhood, although rarely, neurobrucellosis, should be included, too.

Key Words: Childhood, Neurobrucellosis

T Klin J Pediatr 2003, 12:

Bruselloz; brusella cinsi bakterilerle oluşan, koyun, keçi, sığır, manda ve domuz gibi hayvanların etleri, süt, idrar gibi vücut sıvıları, enfekte süt ile hazırlanan süt ürünleri, enfekte

hayvanların gebelik materyali aracılığı ile insanlara bulaşabilen; titreme ile yükselen ateş, kas ve büyük eklem ağrıları ile seyreden bir zoonozdur. Yerleştiği başlıca organlar; karaciğer, dalak, kemik

iliği, böbrek, santral sinir sistemi, endokard, testis ve overlerdir (1). Çocukluk çağı sistemik brusella enfeksiyonlarının %1'den azında santral sinir sistemi tutulumu olabileceği bildirilmektedir (2). Santral sinir sistemi tutulumu menenjit, ensefalit, meningoensefalit, demiyelinizan patoloji, bilateral 8. sinir tutulumu, meningovasküler bruselloz, radikülit, ensefalomiyelit ve nörit şeklinde olmakla birlikte en sık meningial tutulumu şeklinde seyrettiği bildirilmektedir (3,4). Klinik olarak nörobruselloz'u, santral sinir sistemini tutan diğer kronik progresif hastalıklardan ayırmak güç olabilir (5,6). Ensefalomiyelit şeklinde seyreden olguların; multipl skleroz ve akut dissemine ensefalomiyelitten ayrılması prognoz ve tedavi açısından önemlidir.

Bu makalede; menenjit kliniği ile başvuran, kraniyal MRI incelemesinde periventriküler ve subkortikal bölgede demiyelinize alanları olan bir nörobruselloz (NB) olgusu; nadir görülmesi ve nörobrusellozun multipl skleroz, kollajen doku hastalıkları, akut dissemine ensefalomiyelit ve Lyme gibi demiyelinize patolojilerle ayırıcı tanısının yapılması gerektiğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

Olgu Sunumu

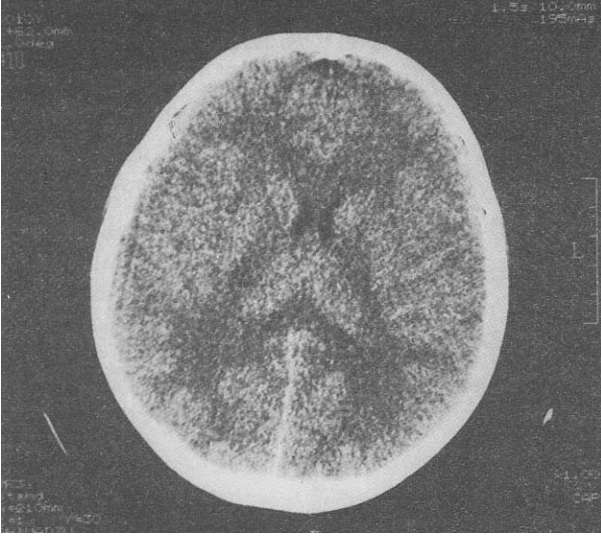
On yaşında erkek hasta; kusma, havale geçirme ve şuur bulanıklığı yakınmalarıyla getirildi. Öyküsünden bir ay önce ateş ve dizlerinde ağrı şikayetlerinin olduğu ve yapılan tetkiklerinde brusella enfeksiyonu tesbit edildiği ve 15 gün süreyle sadece streptomisin tedavisi verildiği öğrenildi. Onbeşinci günde bilincinin kapanması ve beş dakika süre ile bütün vücudunun kasılması şeklinde havale geçiren hastanın BOS incelemesinde 20/mm³ parçalı, 200/mm³ lenfosit görülmesi, BOS'da protein 112 mg/dl, glukoz 48 mg/dl saptanması sonucu pürülan menenjit tanısı konulup yedi gün seftriakson ve kloramfenikol tedavisi verildiği, bu süre zarfında hastanın klinik olarak yeterli düzelmemesi, ateşinin devam etmesi ve şuurunun tam açılmaması nedeniyle hastanemize sevk edildiği öğrenildi.

Özgeçmiş ve soygeçmişinde özellik saptanmadı.

Fizik incelemesinde; vücut ısısı 38°C, nabız 120/dk, kan basıncı 110/70 mmHg, solunum sayısı 38/dk, vücut ağırlığı 32 kg (25-50 persentil), boy 137 cm (25-50 persentil) idi. Genel durumu orta, şuuru uykuya meyilli, pupiller izokorik, IR +/+, derin tendon refleksleri azalmış, Babinsky +/+, ense sertliği mevcut, Kernig ve Brudzinski müsbet idi. Diğer sistem muayene bulguları normal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar incelemesinde; tam idrar tetkiki normal, hemoglobin 13.9 g/dl, lökosit sayısı 13500/mm³, trombosit sayısı 312000/mm³, sedimentasyon 50 mm/saat ve periferik yaymada %80 nötrofil, %20 lenfosit saptandı. Posteroanterior akciğer grafisi normal idi. PPD, açlık mide suyu ve BOS ARB, serum tüberküloz immünoglobulin G ve M incelemesi menfi idi. Serum brusella wright aglütinasyon testi 1/320 ve kontrolde 1/160 titrede pozitif bulundu. Anti nükleer antikor, anti düz kas antikor ve Lyme serolojisi menfi idi. BOS incelemesinde; görünüm berrak, basınç normal, mikroskopik incelemede 10/mm³ nötrofil ve 40/mm³ lenfosit izlendi. BOS'da protein 81 mg/dl, glukoz 49 mg/dl ve kan glukozu 113 mg/dl idi. BOS'da lateksle mikroorganizma görülmedi. BOS'da brusella wright aglütinasyon titresi 1/80 titrede pozitif bulundu ve BOS kültüründe üreme olmadı. Serum ve BOS'da laktat ve pirüvat değerleri normal bulundu. Kanda brusella kültürü müsbet idi. BOS'da IgG 3.1 mg/dl, oligoklonal bant menfi, brusella kültürü menfi idi. Doku grupları HLA DR7, HLA DR10, HLA DR53, DQ3 şeklinde idi. Kraniyal BT görüntülemesinde lateral ventriküler basık, minimal beyin ödemi bulguları vardı (Şekil 1). Kraniyal MRI incelemesinde periventriküler ve subkortikal bölgelerde yaygın demiyelinize alanlar mevcut idi (Şekil 2,3,4). Elektroensefalografik inceleme, fundoskopik muayene ve görsel uyarılma potansiyeli (VER) normal bulundu. İşitsel uyarılma potansiyelleri (ERA) tetkikinde sensörinöral tipte işitme kaybı tesbit edildi.

Meningoensefalit ve/veya nörobruselloz ön tanılarıyla takibe alınan hastaya sefotaksim 200 mg/kg'dan, gentamisin 6 mg/kg'dan intravenöz olarak başlandı. Üçüncü gün brusella wright



Şekil 1. Kranial BT görüntüleme minimal beyin ödemi bulguları.

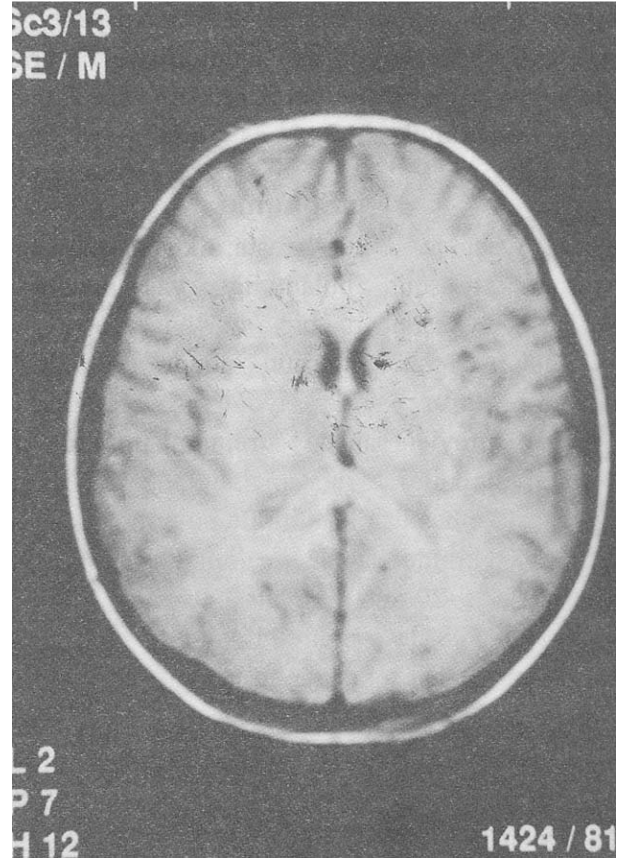
aglutinasyon testinin 1/320 titrede pozitif bulunması üzerine nörobruselloz düşünülüp tedavisi ilk beş gün doksisisiklin (5 mg/kg/gün), rifampisin (20 mg/kg/gün), gentamisin (5 mg/kg/gün) şeklinde düzenlendi. Genel durumu düzelen, konvülsiyonları tekrarlamayan ve ateşleri kontrol altına alınan hastanın tedavisinden altıncı günde gentamisin çıkartılarak tedaviye rifampisin ve doksisisiklin ile devam edildi. İki hafta sonra yapılan kraniyal MRI görüntüleme bu bulgularında belirgin düzelme olduğu gözlemlendi (Şekil 5,6,7). İki hafta sonra yapılan kontrol BOS incelemesinde; 10/mm³ lenfosit gözlemlendi ve protein 64 mg/dl, glukoz 82 mg/dl, Cl 114 mg/dl idi. Sekiz haftalık tedavi sonunda BOS ve kraniyal MRI bulguları düzelen hastanın kanda brusella titresi 1/80'in altına düştü ve herhangi bir sekel kalmadan iyileşti.

Tartışma

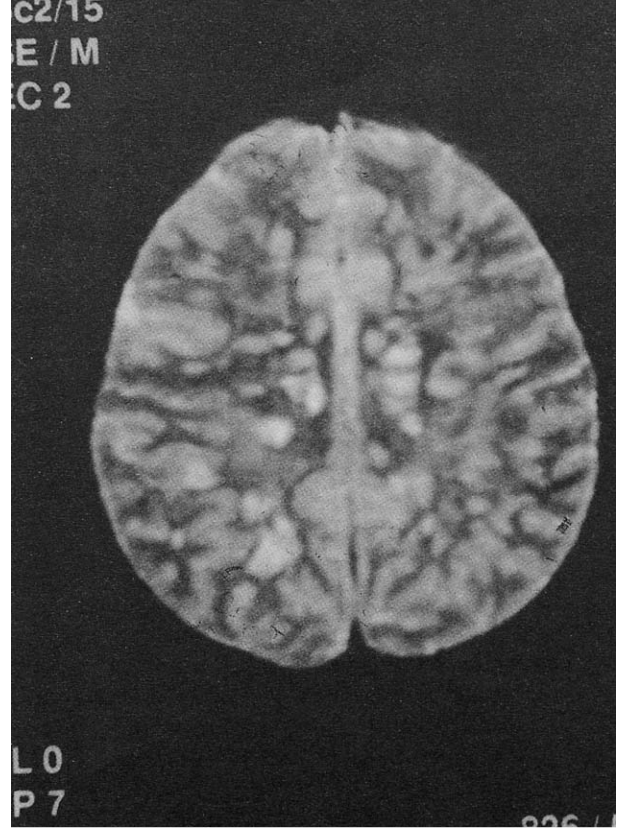
Brusella infeksiyonu akut, subakut, kronik ve lokalize formlarda görülebilir (2). Brusella fagositler içinde intrasellüler olarak uzun süre yaşayabilir ve BOS'a geçerek başlangıçta asemptomatik olabilen kronik meningoensefalite yol açabilir. Konakçı immünitesinin azaldığı durumlarda ortaya çıkar (1,7). Nörolojik

semptomlar sık görülmekle birlikte hastalığın herhangi bir periyodunda görülebilen santral sinir sistemi tutulumu çocuklarda nadir olarak izlendiği bildirilmektedir (3,8-12).

Nörobruselloz; aseptik menenjit kliniği ile seyrettiğinde kronik lenfositik menenjit, meningoensefalit ile seyrettiğinde ise tüberküloz menenjit ile ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Olgumuzda; BOS incelemesinde 200/mm³ lenfosit bulunması, BOS proteininde artma ve glukozda düşme saptandı. BOS bulguları kronik lenfositik menenjit veya tüberküloz menenjiti destekler nitelikte idi. Aile hikayesinin olmaması, akciğer grafisinin normal, PPD, açlık mide suyu ve BOS'da ARB, serum tüberküloz immünoglobulin G ve M'nin menfi olması, kraniyal BT görüntüleme ventriküllerde genişleme görülmemesi ile tüberküloz menenjit düşünülmedi. BOS'da hem brusella, hem de tüberküloz basilini izole etmek son derece zordur. Olgumuzda; çığ



Şekil 2. Kranial MRI incelemesinde T1 sekansında periventriküler ve subkortikal bölgelerde yaygın demiyelinize alanlar.



Şekil 3,4. Kraniyal MRI incelemesinde T2 sekanslarda periventriküler ve subkortikal bölgelerde yaygın demiyelinize alanlar.

sütten yapılmış peynir yeme hikayesinin olması, kanda ve BOS'da brusella titrelerinin yüksek olması, kraniyal MRI incelemesinde demiyelinize patolojilerinin saptanması, ERA tetkikinde sensörinöral işitme kaybının olması ve brusella tedavisine cevabın iyi olması ile nörobruselloz tanısı konuldu. Brusellanın BOS'da üretilmemesi ise, teknik olarak zor üretmesi yanında, başvurmadan önce almış olduğu streptomisin tedavisine bağlı olabileceği düşünüldü.

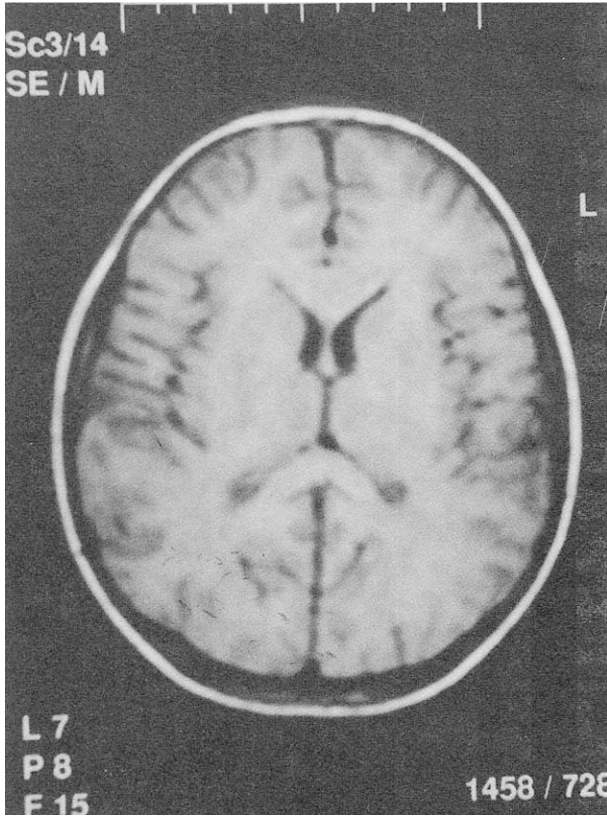
Lyme ve kollajen doku hastalığı yönünden aile hikayesinin ve klinik bulgularının olmaması, lyme serolojisi, ANA ve anti dsDNA tetkiklerinin normal çıkması ve brusella tedavisine iyi cevap alınması ile bu tanılardan uzaklaşıldı.

Meningoensefalit çoğunlukla mikroorganizmanın direk etkisiyle oluşmasına rağmen, endotoksinlerin etkisi ile de oluşabilir. Uykuya meyil, konfüzyon ve koma bulguları ile karşımıza

çıkabilir. Meningial irritasyon bulguları her olguda bulunmayabilir. Kraniyal BT bulguları normal olabildiği gibi beyin ödemi bulguları da saptanabilir (3,7,12-14).

Meningovasküler bruselloz; tüberküloz ya da sifilizdeki gibi panarteritis'e bağlı gelişebilmekte ve transient iskemik atak bulguları ile başvurdukları bildirilmektedir (7,15). Olgumuzda transient iskemik atağı düşündüren bulguya rastlanmadı.

Akut dissemine ensefalomyelitin bazı viral enfeksiyonlar sonrasında görüldüğü, subkortikal beyaz cevher, bazal ganglionlar ve serebellumu tutabileceği bilinmektedir. Brusella ile birlikteliği rapor edilmiştir (16). BOS'da oligoklonal bant'ın menfi olması, aşılama hikayesinin olmaması, etiyojide başka bir viral etkenin saptanmaması, kan ve BOS'da brusella aglütinasyonunun pozitif olması, kan kültüründe brusellanın üretilmesi ve



Şekil 5. T1 sekansında izlenen demiyelinize alanlarda iki haftalık tedavi ile belirgin düzelme.

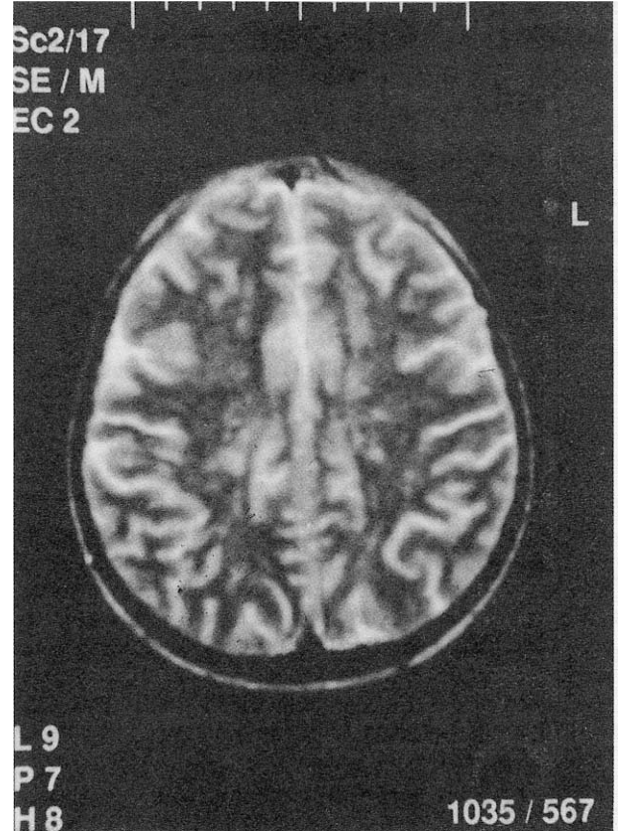
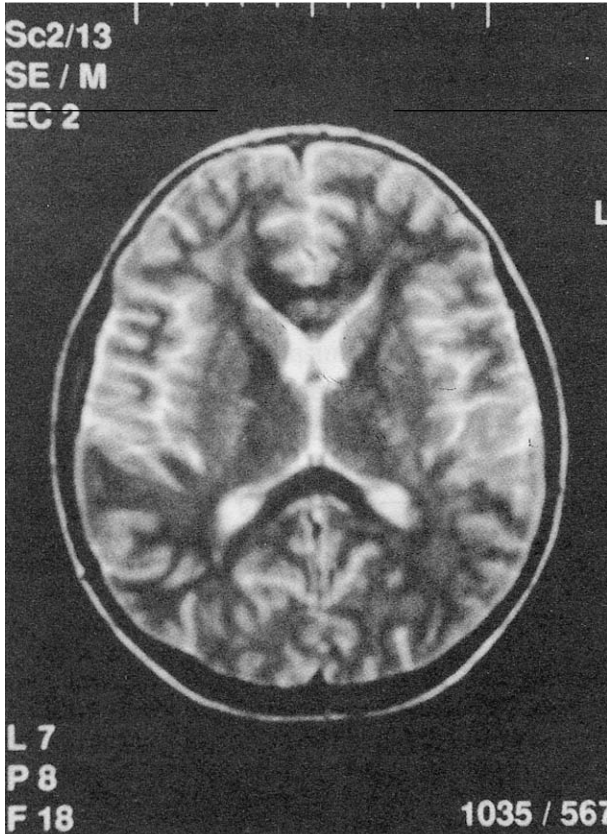
brusella tedavisi ile hastanın klinik ve radyolojik bulgularının düzelmesiyle etiolojide viral enfeksiyon düşünülmüdü.

Multipl skleroz (MS) çocukluk yaş grubunda nadir görülen ve genellikle serebellar ve ekstraoküler bulgularla başlayıp daha sonra miyelit bulguları ile seyreden bir patoloji olup daha çok 15-20 yaşlar arasında gözlenen, etiolojisinden viral enfeksiyonların tetiklediği otoimmünite ve genetiğin sorumlu olduğu iddia edilen demiyelinizan bir hastalıktır. On yaşın altında %2.2 oranında görüldüğü bildirilmektedir (17,18). Bussone ve arkadaşları (19) kraniyal MRI görüntülemesinde demiyelinize plaklar görülmesiyle başlangıçta MS tanısı alan, daha sonra hikaye ve BOS bulguları ile NB düşünülüp spesifik tedavi ile tam düzelme sağlanan bir olgu bildirmişler ve demiyelinizasyonun vaskülitik orijinli olabileceğini rapor etmişlerdir. Al Deep ve

arkadaşları (7), 13 NB'lu vakanın ikisinde ataksi, quadriparezi ve periventriküler beyaz cevher lezyonları tariflemişler, ancak diğer bulgularının uymaması nedeniyle MS tanısından uzaklaştıklarını bildirmişlerdir. Nörobrusellozdaki demiyelinizasyonun mikroorganizmanın persistan intraselüler etkilerine ya da enfeksiyonla tetiklenen bir immün mekanizmaya bağlı olabileceği bildirilmektedir (14). BOS'da oligoklonal bant'ın menfi olması, fundoskopik inceleme ve VER bulgularının normal bulunması, kraniyal MRI görüntülemesinde daha çok subkortikal beyaz cevherde ve bazal ganglionlarda demiyelinizasyonun saptanması, kallosal demiyelinizasyonun olmaması ve demiyelinize plakların oval olmayıp yaygın olması ve brusella tedavisi sonrasında plakların tamamen düzelmesiyle vakamızda MS düşünülmüdü.

Nörobrusellozun tedavisinde kullanılacak rejimler hakkında görüş birliği yoktur. Çoğu araştırmacı tarafından içerisinde doksisiklinin bulunduğu ikili, çoğunlukla da üçlü kombinasyonların uygulanması önerilmektedir. Doksisiklin kan-beyin bariyerini, diğer tetrasiklinlere göre daha iyi geçer ve trimetoprim sülfometaksazol ya da rifampisin ile kombine edilerek verilebilir. Çocuklarda beş günlük gentamisin (5 mg/kg/gün) tedavisinin iki haftalık streptomisin tedavisine eşdeğer olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (1,4,10,20,21). Olgumuza ilk beş gün doksisiklin, rifampisin ve gentamisinden oluşan üçlü tedavi protokolü başlandı ve altıncı günden itibaren tedaviden gentamisin çıkartılarak rifampisin ve doksisiklin ile sekiz haftaya tamamlandı. Çocukluk çağı nörobruselloz olgularında 8-12 haftalık tedavi ile çoğunlukla tam düzelme sağlandığı ve prognozun genellikle iyi olduğu bildirilmektedir (11). Olgumuzda sekiz haftalık tedavi ile tam iyileşme sağlandı.

Sonuç olarak; bu olu nedeniyle, çocuklarda nadir görülen ve spesifik tedavi ile sekelsiz olarak iyileşebilen NB'un santral sinir sisteminin demiyelinizan hastalıklarından ayırıcı tanısının yapılması, erken tanı konulmasının, hastalığın prognozu ve tedavisinin planlanması açısından önemi vurgulanmak istendi.



Şekil 6,7. İki haftalık tedavi sonrasında T2 sekansında aynı kesitlerde izlenen düzelme.

KAYNAKLAR

- Sözen TH. Bruselloz. In: Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1996: 486-91.
- Omar FZ, Zuberi S, Minns RA. Neurobrucellosis in childhood: six new cases and a review of literature. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39:762-5.
- Bouza E, Garcia de la Torre M, Parras F, Guerrero A, Rodriguez-Creixems M, Gobernado J. Brucellar meningitis. *Rev Infect Dis* 1987; 9:810-22.
- Aygen B, Sümerkan B, Mirza M, Doğanay M, Arman F. Treatment of neurobrucellosis with a combination of ceftriaxone, rifampicin and doxycycline (A study on ten cases). *Méd Mal Infect* 1996; 26:1199-201.
- Omasits M, Brainin M. Primary chronic neurobrucellosis. *Fortschr Neurol Psychiatr* 1987; 55:291-3.
- Estevao MH, Barosa LM, Matos LM, Barroso AA, da Mota HC. Neurobrucellosis in children. *Eur J Pediatr* 1995; 154:120-2.
- Al Deep SM, Yaqub BA, Sharif HS, Phadke JG. Neurobrucellosis: Clinical characteristics, diagnosis and outcome. *Neurology* 1989; 39:498-501.
- Caglar MK, Aysun S. Neurobrucellosis in children. *Pediatr Indones* 1989; 29:28-32.
- Lubani MM, Dudin KI, Araj GF, Manandhar DS, Rashid FY. Neurobrucellosis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:79-82.
- al-Eissa YA. Clinical and therapeutic features of childhood neurobrucellosis. *Scand J Infect Dis* 1995; 27:339-43.
- Habeeb YK, Al-Najdi AK, Sadek SA, Al-Onaizi E. Pediatric neurobrucellosis: case report and literature review. *J Infect* 1998; 37:59-62.
- Bahsir R, Al-Kawi MZ, Harder EJ, Junkins J. Nervous system brucellosis: Diagnosis and treatment. *Neurology* 1985; 35:1576-81.
- Strannegard IL, Araj GF, Fattah HA. Neurobrucellosis in an eight-year-old child. *Ann Trop Paediatr* 1985; 5:191-4.
- Shakir RA, Al-Din AS, Araj GF, Lulu AR, Mousa AR, Saadah MA. Clinical categories of neurobrucellosis. A report on 19 cases. *Brain* 1987; 110:213-23.
- McLean DR, Russell N, Khan MY. Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. *Clin Infect Dis* 1992; 15:582-90.
- Gerard G, Weisberg L. MRI periventricular lesions in adults. *Neurology* 1986; 36:998-1001.
- Fenichel GM. *Clinical pediatric neurology*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1997: 230-53.
- Brett EM. Spinocerebellar degenerations and some related conditions. In: Brett EM, ed. *Pediatric Neurology*. New York: Churchill Livingstone, 1997: 229-67.
- Bussone G, La Mantia L, Grazi L, Lamperti E, Salmaggi A, Strada L. Neurobrucellosis mimicking multiple sclerosis: a case report. *Eur Neurol* 1989; 29:238-40.
- Wong P. Brucellosis. In: Burg FD, Wald ER, Ingelfinger JR, Polin RA, eds. *Current Pediatric Therapy*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1999: 56-7.
- Marzo Sola ME, Calderon Giron C, Ayuso Blanco T, Uson Martin M, Marta Moreno ME, Bestue Cardiel M. Neurobrucellosis. A report of 13 cases. *Neurologia* 1995; 10:375-9.

Geliş Tarihi: 16.05.2000

Yazışma Adresi: Dr. Sefer KUMANDAŞ
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Nöroloji BD, KAYSERİ