

# Menenjit ile Ortaya Çıkan Bruselloz Olgusu

Dr. Bahadır CEYLAN (1), Dr. Muzaffer FİNCANCI (1), Dr. Yusuf COŞKUN (2), Dr. Rüçhan ULUTÜRK (1)

## ÖZET

Devam eden ateş, kusma ve başağrısı ile başvuran genç erişkin olgunun BOS incelemesinde glikoz düşüklüğü, protein artışı ve lenfositik pleositoz bulundu. Olgunun semptomları seftriakson tedavisi ile düzeldi. Seftriakson tedavisinin 10. gününde kan kültüründen *Brucella spp* üretildi. Standart tüp aglütinasyon testi ile kanda brusella serolojisi 1/160 titrede pozitif bulundu. BOS' ta brusella tüp aglütinasyon testi negatifti. Olgu günde 200 mg doksisisiklin, günde 600 mg rifampisin ve günde 4 gr seftriakson kombine tedavisi ile altı hafta süreyle tedavi edildi. Biz tüm klinisyenlerin etkeni tam gösterilememiş akut veya kronik menenjitlerde etken olarak brusellayı da akla getirmeleri gerektiğini düşünüyoruz.

## SUMMARY

**Menigitis as the First Manifestation of Brucellosis: A Case Report**  
A young adult presenting with 3 days history of fever, headache, vomiting was found to have CSF lymphocytic pleocytosis with increased protein and hypoglycorrhachia. He became asymptomatic on treatment with ceftriaxone. *Brucella spp* were isolated from blood on tenth day of treatment with ceftriaxone. *Brucella* serology in blood, done by standard tube agglutination method, was positive (titre 1/160). *Brucella* tube agglutination test in CSF was negative. The patient was treated with doxycycline 100 mg po twice daily plus rifampicin 600 mg po daily plus ceftriaxone 2 gr IV twice daily for a period of 6 weeks. We suggest every clinician to have a high index of suspicion to rule out *Brucella* in any case of chronic or acute meningitis of apparent unproven etiology

## GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik brusellozun klasik semptom ve bulguları ateş, gece terlemesi, lenfadenopati ve hepatosplenomegalidir (1). Brusellozda merkezi sinir sistemi tutulumuna olguların % 5' inden azında rastlandığı ve bunlarında 1/3' nün tek başına menenjit sendromuyla karşımıza çıktığı bildirilmiştir (2). Merkezi sinir sistemi brusellozunun tanınması genelde BOS (beyin omurilik sıvısı)' ta anti-brusella antikor titresi düşük olduğu için zordur (3).

Bu yazıda menenjit semptomları ile başvuran ve kan kültüründe *Brucella spp.* üremesi nedeniyle merkezi sinir sisteminin brusella infeksiyonu düşünülen bir olgu sunulmuştur.

## OLGU

Yirmibeş yaşındaki erkek olgu üç gün önce başlayan ateş, baş ağrısı, bulantı ve kusma yakınması ile başvurdu. Fizik muayenede şuur açıktı; ense sertliği vardı ve Kernig ve Brudzinski bulguları pozitif. Koltuk altından ölçülen vücut ısısı 38° C' di. Bunlar dışındaki fizik muayene bulguları normaldi. Göz dibi incelemesi normal bulundu. Biyokimyasal incelemede alanin aminotransferaz 63 Ü/L (normal 0-45Ü/L)' di. Serum üre, kreatinin, aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transpeptidaz, alkalen fosfataz, total bilirubin ve direk bilirubin düzeyleri normaldi. İdrar sedimentinde patolojik bulgu yoktu. Periferik kan sayımında lökosit 6200/mm<sup>3</sup>, serum C-reaktif protein düzeyi 0,572 mg/dl (normal 0-0,8 mg/dl) ve sedimentasyon hızı 17 mm/saat bulundu. Periferik kan yaymasında nötrofil % 35, lenfosit % 45, eosinofil % 3 ve monosit % 15 bulundu. Akciğer grafisi normaldi. Olgudan merkezi sinir infeksiyonu ön tanısıyla

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul (2)

SB İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, İstanbul (2)

alınan BOS (beyin omurilik sıvısı) örneğinin biyokimyasal incelemesinde glikoz düzeyi 61 mg/dl (eş zamanlı alınan kanda glikoz düzeyi 92 mg/dl) ve protein düzeyi 64 mg/dl bulundu. BOS' ta 25 lökosit/mm<sup>3</sup> sayıldı ve bunlarında % 100' ü lenfositti. BOS' ta polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile herpes simpleks virus tip 1 DNA ve Mycobacterium tuberculosis DNA negatifti. BOS kültüründe üreme olmadı ve Gram boyamada bakteri görülmedi. BOS' un EZN ile boyamasında aside dirençli basil görülmedi. Olguya BOS örneği alınmadan önce bakteriyel menenjit ön tanısıyla empirik olarak günde 4 gram dozunda başlanan seftriakson tedavisine devam edildi. Olgunun yakınmaları yedinci günden itibaren kayboldu. Tedavinin beşinci gününde alınan BOS örneğinin biyokimyasal incelemesinde glikoz düzeyi 66 mg/dl (eş zamanlı olarak alınan kanda glikoz 89 mg/dl) ve protein düzeyi 36 mg/dl bulundu ve milimetreküpde 50 lökosit (% 100 lenfosit) sayıldı. Olgudan ilk başvuruğunda alınan iki kan kültürü örneğinden 10. günde Brucella spp üredi. Bunun üzerine tekrar alınan BOS örneğinde brusella tüp aglütinasyon testi negatif sonuç verdi ve kültürde üreme olmadı. Kan örneğinde brusella tüp aglütinasyon testi 1/160 titrede pozitif bulundu. Bu bulgularla seftriakson tedavisine doksisisiklin (günde 200 mg) ve rifampisin (günde 600 mg) eklenerek tedaviye altı hafta daha devam edildi. Tedavi sonu 6 aylık takipte hastalıkta nüksü düşündürecek semptom ve bulguya rastlanmadı.

## TARTIŞMA

Baş ağrısı, bulantı, kusma ve ateş yakınmalarıyla başvuran olguda ayırıcı tanıda aklımıza ilk olarak menenjit geldi. Fizik muayenede koltuk altından ölçülen vücut ısısının 38° C olması, ense sertliğinin olması ve Kernig ve Brudzinski bulgularının pozitif olması da bu ön tanıyı destekliyordu. Periferik kan sayımında lökosit sayısının normal olması, periferik kan formülünde lenfosit hakimiyetinin olması, saatlik sedimentasyon hızı ve serum C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin normal olması nedeniyle de viral etyolojiye bağlı menenjit tablosu akla geldi. Olgudan MSS ifeksiyonu ön tanısıyla alınan BOS' un incelemesinde BOS glikoz düzeyinin kan glikozunun 2/3' ü düzeyinde olduğu, protein düzeyinin arttığı ve tamamen lenfositlerden oluşmak üzere mm<sup>3</sup>' te 25

lökosit bulunduğu görüldü. BOS bulguları tuberkuloz menenjit ile uyumlu olmakla birlikte bakteriyel menenjitin erken dönemleri ve yetersiz tedavi edilmiş bakteriyel menenjit de dışlayamıyordu. Olgunun öz geçmişinde tuberkuloz anamnezi olmaması, akciğer grafisinin normal olması, sedimentasyon ve serum CRP düzeyinin normal olması ve şikayetlerinin 3 gün gibi kısa bir süre önce başlamış olması tuberkuloza bağlı menenjitin aleyhine olan durumlardı. Bunlar göz önüne alınarak olguya günde 4 gr dozunda olmak üzere seftriakson tedavisi başlandı. Olgunun yakınmaları azalarak tedavinin yedinci gününde tamamen kayboldu. Tedavinin beşinci gününde alınan BOS örneğinin incelenmesinde glikoz ve protein düzeylerinin normal olduğu ancak hücre sayısının mm<sup>3</sup>' te 50' ye yükseldiği (% 100 lenfosit) görüldü. Olgudan ilk başvuruğunda alınan iki kan kültürü örneğinden 10. günde Brucella spp üremesi üzerine menenjit tablosunun brusella infeksiyonuna bağlı olabileceği düşünüldü. Bruselloz Türkiyede çiğ süttten yapılan peynir, tereyağı ve kaymak gibi gıdaların tüketimi nedeniyle sık görülen bir zoonozdur. Bruselloz olgularının % 2-5' inin merkezi sinir sistemi (MSS) tutulumu ile seyrettiği ve MSS tutulumunun da kendini menenjit, ensefalit, epidural apse, beyin absesi, miyelit-radikülönörit, demiyelinizan sendromlar, meningovasküler sendrom (geçici iskemik atak, inme) ve lokalize tutulum olmaksızın papilla ödemi formlarında gösterebildiği bildirilmiştir (4, 3, 5, 6, 7, 2). Brusella infeksiyonu ile ilişkili menenjitin akut veya kronik gidiş gösterebildiği ve MSS tutulumu olan olguların 1/3' ünün ilk başvurusunun sadece menenjit tablosuyla olduğu ortaya konmuştur (2). Bizim olgumuz akut menenjit tablosu ile ilişkili semptomlarla bize başvurmuştu. Brusellaya bağlı menenjitlerde BOS incelemesinde yayınların çoğunda lenfositik pleositoz olduğu, glikoz düzeylerinin normal yada düşük olduğu ve protein düzeylerinin yükseldiği bildirilmiştir (7, 5, 6, 3). Bir yayında da bir haftadan uzun devam eden BOS' ta nötrofil hakimiyeti ve glikoz düşüklüğü olan olgular etkenler açısından incelenmiş ve mantarlar ve Nocardia ile birlikte brusella' nın da etkenlerden olduğu görülmüştür (8). Bizim olgumuzun BOS incelemesi de literatür bilgileriyle uyumlu olarak lenfositik pleositoz, glikoz düşüklüğü ve protein artışı gösteriyordu. Brusellaya bağlı menenjitin kesin tanısının BOS' ta brusella tüp aglütinasyon testinin (BTA) pozitif olması veya BOS kültüründe brusella' nın üretil-

mesiyle konulabileceği bildirilmiştir (2). Brusellaya bağlı MSS tutulumu olan olgularda BOS' un Gram boyamasının genelde negatif olduğu ve olguların 1/4'ünden azında BOS kültüründe brusella bakterisinin üretilmediği görülmüştür (2). Literatürde brusellaya bağlı menenjitlerde kan ve BOS' ta BTA' nin düşük titrede pozitif olduğu veya negatif bulunduğu öne sürülmüştür (3). Onsekiz hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 14 nörobrusellozlu olgunun dördünde BOS' ta brusella üretilmiş; 16 olgunun altısında kanda brusella üretilmiş ve 18 hastanın tümünde de serumda BTA testi pozitif bulunmuştur (7). Bir başka çalışmada da nörobrusellozlu sekiz olgunun yedisinin serumunda ve ikisinin BOS' unda BTA testi pozitif (titre  $\geq 1/80$ ) bulunmuş; bir olgunun kan kültüründe ve iki olgunun BOS kültüründe brusella üretilmiştir (6). Bir diğer çalışmada da nörobrusellozlu yedi olgunun kan kültürlerinde üreme olmazken dördünün BOS kültüründen brusella üretilmiştir. Nörobruselloz teşhisinde BOS' ta PZR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemini inceleyen bir çalışmada altı nörobrusellozlu olgunun tümünde PZR ile brusella genomu pozitif bulunurken iki olguda BOS kültüründe brusella bakterisi üretilmiş ve dört olguda da BOS' ta BTA testi pozitif bulunmuştur (9). Bu literatür bilgileri birlikte değerlendirildiğinde nörobruselloz tanısında BTA testi ve BOS kültürü yöntemlerinin duyarlılıklarının düşük olduğu görülmektedir. Bizim olgumuzda BOS' ta brusella tüp aglütinasyon testi negatif bulunmuş ve brusella üretilmemiş; ancak menenjit semptomlarıyla birlikte serumda BTA testi pozitifliği ve hemokültürde brusella bakterisinin üretilmesi nedeniyle brusellaya bağlı menenjit düşünülmüştür. Brusella menenjitinin tedavisinde doksisisiklin, trimetoprim sulfametoksazol ve rifampisin kombinasyonu önerilmiştir (7). Üçüncü kuşak sefalosporinlerin kan-beyin bariyerini geçebildiği ancak brusella' nın bu antibiyotiğe duyarlılığının değişken olduğu öne sürülmüştür (10). Bizim olgumuzda tedaviye bakteriyel menenjit tedavisi gibi seftriaksonla başlanmış ve tedavinin 10. gününde kan kültüründe *Brucella* spp. Üretilmesi nedeniyle tedaviye rifampisin ve doksisisiklin eklenmiştir. Olgumuzda tedavinin yedinci gününde seftriakson tedavisiyle semptomların tamamen kaybolması nedeniyle bakterinin bu ilaca duyarlılığının iyi olduğu düşünülerek bu antibiyotik kesilmemiş ve tedaviye rifampisin ve doksisisiklin eklenmesi tercih edilmiştir.

Olgumuz brusella menenjitinde BOS' ta BTA testi ile antikor bulunmayabileceğini ve bu durumda bile aseptik menenjit olgularında diğer yöntemlerle bruselloz araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- **Orbel MJ, Beeching NJ.** Brucellosis. Harrison' s Principles of Internal Medicine. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (Eds.) NewYork, McGraw-Hill Companies, 2005: 914-917.
- 2- **Young EJ.** Brucella species. Principles and Practice of Infectious Diseases. Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (Eds.). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 2386-93.
- 3- **Pascual J, Combarros O, Polo JM, Berciano J.** Localized CNS brucellosis: report of 7 cases. Acta Neurol Scand 1988; 78 (4): 282-9.
- 4- **Bellissima P, Turturici MA.** Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. Infec Med 1998; 6 (1): 25-30.
- 5- **Ghosh D, Grupta P, Prabhakar S.** Systemic brucellosis with chronic meningitis: A case report. Neurology India 1999; 47 (1): 58-60.
- 6- **Gouider R, Samet S, Triki C, et al.** Neurological manifestations indicative of brucellosis. Rev Neurol 1999; 155 (3): 215-8.
- 7- **McLean DR, Russell N, Khan MY.** Neurobrucellosis: clinical and therapeutic features. Clin Infect Dis 1992; 15 (4): 582-90.
- 8- **Peacock JE.** Persistent neutrophilic meningitis. Infect Dis Clin North Am. 1990; 4 (49): 747-67.
- 9- **Colmenero JD, Queipo-Ortuno MI, Reguera JM, et al.** Real time polymerase chain reaction: a new powerful tool for the diagnosis of neurobrucellosis. J Neurol Neurosurg Psychiatri 2005; 76 (7): 1025-7.
- 10- **Lang R, Dagan R, Potasman I, et al.** Failure of ceftriaxone in the treatment of acute brucellosis. Clin Infect Dis. 1992; 14: 506-509.