

Nörobruselloz Tanı ve Tedavisindeki Zorluklar

Dr. Ayşe Albayrak
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hst. ve Klinik Mikrobiyoloji AD

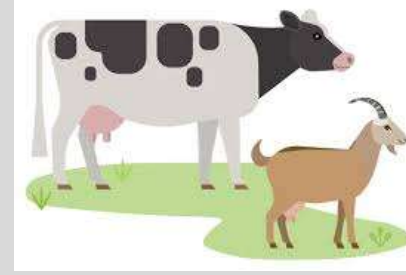


Sunum planı

- Epidemiyoloji
- Nörobruselloz kliniği
- Nörobruselloz tanısı
- Nörobruselloz tedavisi

Bruselloz

- Dünyadaki en yaygın zoonotik enfeksiyon
- Her yıl 500.000'den fazla yeni vaka
- Etkili halk sağlığı ve hayvan sağlığı programına sahip olmayan ülkelerde daha yaygın
- Akdeniz Havzası (Portekiz, İspanya, Güney Fransa, İtalya, Yunanistan, Türkiye, Kuzey Afrika), Güney ve Orta Amerika, Doğu Avrupa, Asya, Afrika, Karayipler ve Orta Doğu
- Türkiye'de 2019 yılında 10244 kesin bruselloz vakası bildirilmiş (Türkiye'de bruselloz mevcut durum raporu (2024))



Bruselloz



- **Önemli bir biyoterörizm ajanı**

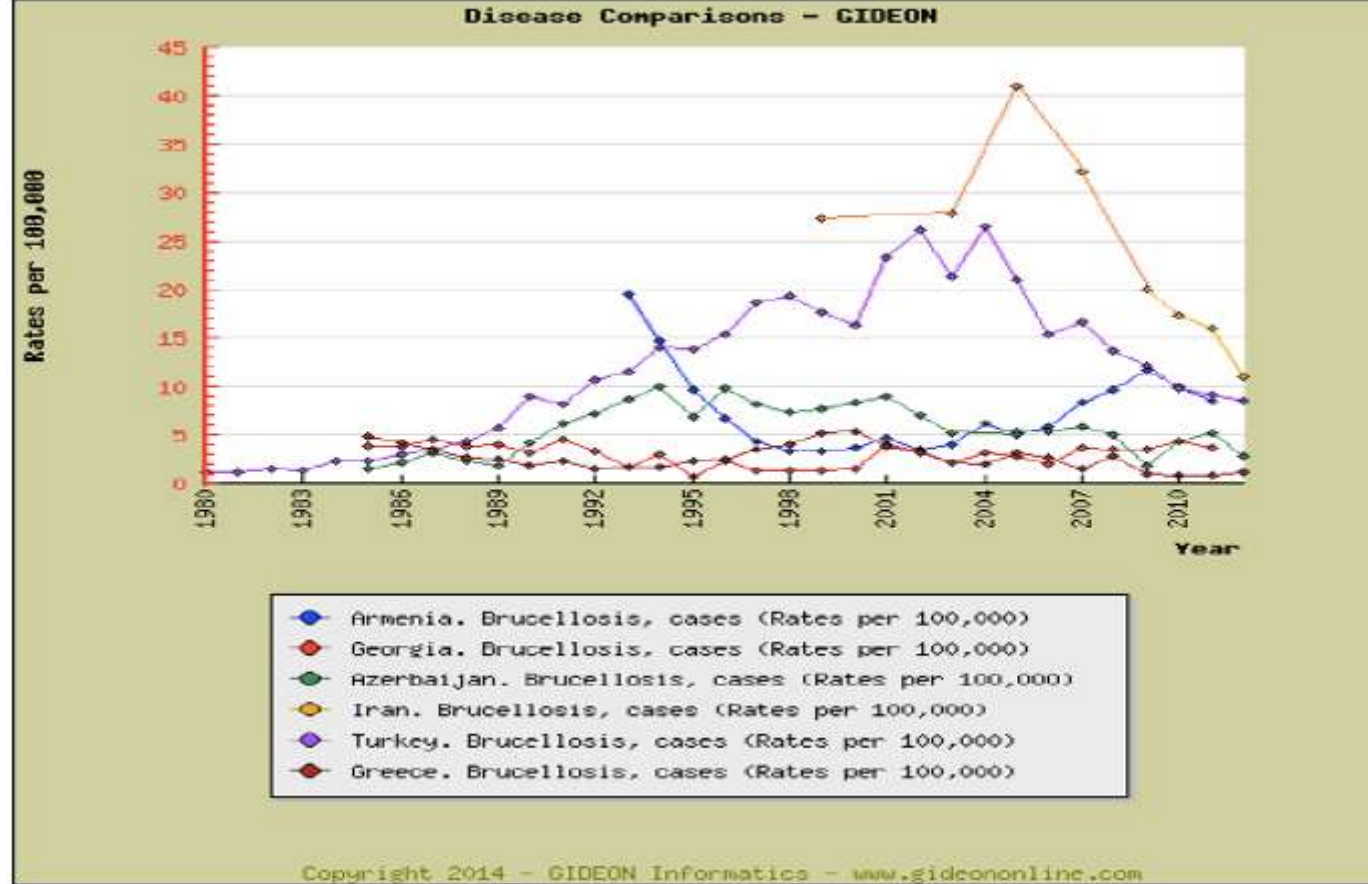
(düşük enfektif doz, çevre/konakta kalıcı olması, aerosol bulaş dahil farklı yollar ile hızla yayılabilmesi ve tedavisinin zor olması)



- **Önemli bir meslek hastalığı**

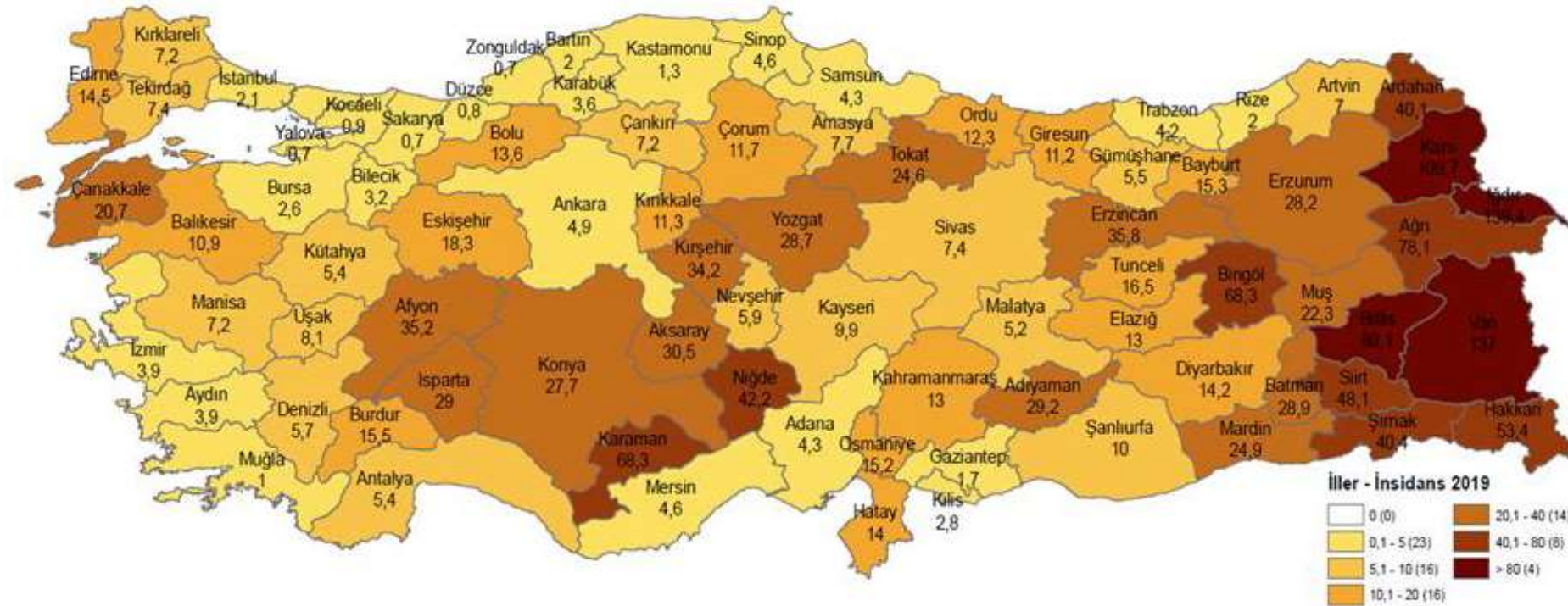
(saha ve laboratuvar çalışanları için)

Bruselloz



Sağlık Bakanlığı 'nın 'Türkiye'de bruselloz mevcut durum raporu (2024)'na göre bazı komşu ülkelerdeki bruselloz vaka sayıları

Bruselloz



Sağlık Bakanlığı 'nın 'Türkiye'de bruselloz mevcut durum raporu (2024)' na göre illerdeki vaka sayıları

Nörobruselloz

- Nörobruselloz ilk olarak 1896 yılında Hughes tarafından bildirilmiştir.
- Sinir sistemi tutulumu vakaların yaklaşık % 4-11'inde görülür.
- Nörolojik tutulum menenjit, meningoensefalit, ensefalit, kranial nöropatiler, intrakranial hipertansiyon, sinüs trombozu, radikülit, periferik nöropati, miyelit ve psikiyatrik belirtiler şeklinde ortaya çıkabilir
- Türkiye verilerinde santral sinir sistemi tutulumunu %3-17,2 (Türkiye'de bruselloz mevcut durum raporu (2024)) oranında bildirmiştir.

Nörobruselloz

- Nörobruselloz tanısı, klinik belirtilerinin çeşitliliği nedeniyle zor
- Brusellozun tek belirtisi olabilir veya ilk belirtisi olabilir; sessiz olabilir, sistemik brusellozun bir parçası olabilir ve gözden kaçabilir*
- Nörolojik komplikasyonlar esas olarak merkezi veya periferik sinir sistemlerinin tutulumuna göre sınıflandırılabilir
- En yaygın form menenjit'tir (akut veya kronik)

* Ceran N et al, Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region, Braz J Infect Dis 2011;15(1):52-59

Nörobruselloz

Buzgan ve arkadaşlarının 1028 brusellozlu hastayı irdelediği çalışmada vakaların 58'ine (%5,6)'sına nörobruselloz tanısı konulduğu bildirilmektedir

45 menenjit veya
meningoensefalit (% 77.6),
7 ensefalit (%12,1),
2 miyelit (%3,4),
2 poliradikülonörit (%3,4),
1 hipofiz apsesi (%1,7) ve
1 de frontal apse (%1,7)

- Buzgan T 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.

Nörobruselloz

Aygen ve arkadaşlarının serisinde brusellozlu 480 hastanın 31'inde (%6,5) sinir sistemi tutulumu gözlenmiş

- 17'sinde (%54,8) menenjit,
- 4'ünde (%12,9) ensefalit,
- 2'sinde (%6,5) miyelit,
- 1'inde (%3,2) meningoensefalit,
- 1'inde (%3,2) meningomiyelit,

- 1'inde (%3,2) poliradikülonörit,
- 2'sinde (%6,5) periferik nevrit,
- 2'sinde (%6,5) menenjit artı periferik nevrit ve
- 1'inde (%3,2) serebral enfarktüs tespit edilmiş.

Nörobruselloz



557 bruselloz hastasının değerlendirildiği bir çalışmada **ileri yaş ve uzamış hastalık süresinin** santral sinir sistemi hasarı gelişmesinde önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir

Zhao S, Cheng Y, Liao Y, Zhang Z, Yin X, Shi S. Treatment efficacy and risk factors of neurobrucellosis. Med Sci Mon 2016; 22:1005-12.

Nörobruselloz

- Akut menenjit/meningoensefalit klinikleri tipik MSS enfeksiyonu formlarına benzer
- Kronik menenjit ve meningoensefalit, ağır nöropsikiyatrik değişikliklere ve sekellere yol açabilir.
- Vakaların %20'sinde kalıcı sekeller görülmektedir.*
- Hastalığın doğru ve zamanında teşhisi, nörobrusellozlu hastaların rasyonel yönetiminde son derece önemlidir.

*Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S et al. The efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the İstanbul study. Antimicrob Agents Chemother 2012; 56: 1523-1528.

Nörobruselloz

Nöropatofizyoloji için üç hipotez mevcuttur:

doğrudan nöropatik etki

zararlı sitokin veya endotoksin salınımı

SS'nde Brucella'ya karşı inflamatuvar/immünolojik konak reaksiyonu

Nörobruselloz

SEMPTOMLAR

Baş ağrısı, ateş, terleme, kilo kaybı, sırt ağrısı, yürüme zorluğu, bulantı, kusma, ekstremitte güçsüzlüğü, işitme kaybı, çift görme, üriner inkontinans, hafıza bozuklukları, amenore

BULGULAR

Meningeal irritasyon, konfüzyon, hipoestezi, konvülsiyon, hepatomegali, splenomegali, hemiparezi, parapleji, dizartri, papil ödemi, ataksi, koma

KOMPLİKASYONLAR

Kranial sinir tutulumu (8,6,7), polinöropati/radikülopati, depresyon, parapleji, inme, apse, hidrocefali, intrakraniyal hipertansiyon, ölüm (% 0,5)

Tanı

Nörobruselloz tanısı kısmen zordur. Kanda bruselloz için pozitif kültür veya serolojik testlerin varlığında tanı için şu kriterler değerlendirilir:

Diğer nörolojik hastalıklarla açıklanamayan nörobruselloz semptom ve bulguları,

BOS 'dan *Brusella* spp izole edilmesi ve/veya BOS'da antibrusella antikörlerin varlığı (herhangi bir titrede)

Lenfositik pleositoz ve BOS' ta artmış protein düşük glukoz varlığı

Kranial MRI veya BT'de tutulum olması (Leptomeningeal tutulum, nodular lezyonlar, granülomatöz lezyonlar vb.)

Tanı

- BOS bulguları nörobruselloza özgü değildir, aynı bulgular tüberküloz ve nörokriptokokoz gibi kronik menenjitin diğer birkaç nedeninde de görülür.
- Bu enfeksiyonlar genellikle **yüksek BOS protein seviyeleri, düşük glikoz seviyeleri ve pleositoz** (çoğunlukla lenfositler) ile birlikte görülür

Tanı

- MSS enfeksiyonlarının tanısında kültür altın standarttır.
- Kronik nörobrusellozlu hastalarda gram boyama ve BOS kültürleri genellikle negatiftir ve tanı genellikle spesifik antikorların varlığı ile konulur.
- Serolojik testler ve moleküler yöntemler alternatif seçeneklerdir.
- SSS tutulumu yoksa BOS'ta Brusella'ya özgü antikorlar genellikle tespit edilmez. Ancak, nörobrusellozda BOS'ta aglütinasyon testleri düşük titrelerde pozitifdir

Tanı

- BOS'taki antikor titreleri genellikle serumdakinden daha düşüktür.
- Bazı hastalarda hastalığın başlangıcında aglütinasyon testi negatiftir ve bazen pozitif çıkması için birden fazla serolojik test gereklidir.

Tanı

- Moleküler tanı yöntemleri (real time PCR) nörobrusellozun hem tanısı hem de takibi için faydalıdır
- Büyük potansiyellerine rağmen, moleküler analizlerin değişken bir duyarlılık aralığı (%50-100) ve özgüllüğü (%60-98) vardır ve güvenilirliği artırmak için daha fazla standardizasyona ihtiyaç vardır.*

*Araj GF, Update on laboratory diagnosis of human brucellosis, International Journal of Antimicrobial Agents 36S (2010) S12-S17

Tanı

- Yeni nesil sekanslama (next-generation sequencing) MSS'nin enfeksiyon hastalıklarının tanısı için kullanılan yeni bir tekniktir
- BOS'dan DNA ekstraksiyonu işlemini takiben mikrobiyal genomlardan oluşan bir referans veritabanıyla, neredeyse tüm mikroorganizmalar, belirli nükleik asit dizilerine dayanarak benzersiz bir şekilde tanımlanabilir.
- Endemik ve kaynak sınırlı bölgelerde sık görülmeyen BOS enfeksiyonlarının tanısında kullanılmaktadır

Fana S et al, Next-generation sequencing of the cerebrospinal fluid in the diagnosis of neurobrucellosis, International Journal of Infectious Diseases 67 (2018) 20-24

Tanı

ORIGINAL ARTICLE

BACTERIOLOGY

Diagnosis of chronic brucellar meningitis and meningoencephalitis: the results of the Istanbul-2 study

H. Erdem¹, S. Kilic², B. Sener³, C. Acikel⁴, E. Alp⁵, M. Karahocagil⁶, F. Yetkin⁷, A. Inan⁸, V. Kocik-Bosnak⁹, H. C. Gul¹⁰, S. Tekin-Koruk¹¹, N. Ceran¹², T. Demirdal¹³, G. Yilmaz¹⁴, A. Ulu-Kilic¹⁵, B. Ceylan¹⁶, A. Dogan-Celik¹⁷, S. Nayman-Alpat¹⁸, R. Tekin¹⁹, A. Yalci²⁰, V. Turhan²¹, I. Karaoglan²², H. Yilmaz²³, B. Mete²⁴, A. Batirel²⁵, A. Ulcay²⁶, S. Dayan²⁷, A. Seza Inal²⁸, S. S. Ahmed²⁹, Z. K. Tufan³⁰, A. Karakas³¹, B. Teker³², M. Namiduru³³, U. Savasci³⁴ and G. Pappas^{35,37}

1) Department of IDCM, Gulhane Haydarpasa Training Hospital, Istanbul; 2) Public Health Institution of Turkey, Bacterial Zoonoses Reference Laboratory, Ankara; 3) Department of Microbiology and Clinical Microbiology, School of Medicine, Hacettepe University, Ankara; 4) Department of Public Health, Gulhane Medical Academy, Ankara; 5) Department of IDCM, School of Medicine, Erziyes University, Kayseri; 6) Department of IDCM, School of Medicine, Yuzuncu Yil University, Van; 7) Department of IDCM, School of Medicine, Inonu University, Malatya; 8) Department of IDCM, Haydarpasa Nispetiye, Training and Research Hospital, Istanbul; 9) Department of IDCM, School of Medicine, Gaziantep University, Gaziantep; 10) Department of IDCM, Gulhane School of Medicine, Ankara; 11) Department of IDCM, School of Medicine, Hattat University, Sanliurfa; 12) Department of IDCM, School of Medicine, Kocaeli University, Afyon; 13) Department of IDCM, School of Medicine, Karadeniz Teknik University, Trabzon; 14) Department of IDCM, Medical Faculty, Bezmialem Vakif University, Istanbul; 15) Department of IDCM, School of Medicine, Trakya University, Edirne; 16) Department of IDCM, School of Medicine, Osmangazi University, Eskişehir; 17) Department of IDCM, School of Medicine, Dicle University, Diyarbakir; 18) Department of IDCM, School of Medicine, Ankara University, Ankara; 19) Department of IDCM, School of Medicine, Ondokuz Mayis University, Samsun; 20) Department of IDCM, Cerrahpasa School of Medicine, Istanbul University, Istanbul; 21) Department of IDCM, Kartal Dr. Lutfi Kirdar Education and Research Hospital, Istanbul; 22) Department of IDCM, School of Medicine, Cukurova University, Adana; 23) Department of IDCM, Ankara Training and Research Hospital, Ankara; 24) Department of IDCM, Private Women's Hospital, Istanbul; 25) IDCM Service, Sarikamis Military Hospital, Kars, Turkey; 26) Institute of Continuing Medical Education of Ioannina, Ioannina, Greece and 27) Zoonoses Working Group, International Society of Chemotherapy, London, UK.

TABLE 1. The sensitivities of the microbiological tests in chronic neurobrucellosis

	Total	Positive	Sensitivity %
Serum STA	172	162	94.2
CSF STA	144	113	78.5
Serum RBT	123	118	95.9
CSF RBT	106	75	70.8
Blood culture (Bactec, BacTAlert)	154	57	37
CSF culture (Bactec, BacTAlert)	87	22	25.3
CSF culture (conventional method)	52	5	9.5
CSF-Elisa (IgM)	10	8	80
CSF-Elisa (IgG)	10	8	80
Serum-Elisa (IgM)	11	7	70
Serum-Elisa (IgG)	11	10	91
BM culture (Bactec, BacTAlert)	8	3	37

CSF, cerebrospinal fluid; RBT, Rose-Bengal test; STA, standard tube agglutination test; BM, bone marrow.

Radyoloji

Nörobrusellozda radyoloji normal olabildiği gibi, farklı radyolojik görünümeler de izlenebilir.

- İnflamatuar bulgular: (leptomeningeal tutulumlar, bazal meningeal tutulumlar, kranial sinir tutulumları, beyin apseleri, granülomlar, araknoidit)
- Beyaz cevher tutulumu, demiyelinizan lezyonlar
- Vasküler tutulum: kronik serebral iskemik değişiklikler
- Hidrosefali/serebral ödem

Cranial imaging findings in neurobrucellosis: results of Istanbul-3 study

Hakan Erdem¹ · Seniha Senbayrak² · Kaan Meriç³ · Ayşe Batirel⁴ · Mustafa Kasım Karahocagil⁵ · Rodrigo Hasbun⁶ · Gonul Sengoz⁷ · Hasan Karsen⁸ · Selçuk Kaya⁹ · Ayşe Seza Inal¹⁰ · Abdullah Umut Pekok¹¹ · Mustafa Kemal Celen¹² · Secil Deniz² · Mehmet Ulug¹³ · Tuna Demirdal¹⁴ · Mustafa Namiduru¹⁵ · Recep Tekin¹² · Tumer Guven¹⁶ · Emine Parlak¹⁷ · Sibel Bolukcu¹⁸ · Meltem Avcı¹⁹ · Oguz Reşat Sipahi¹⁸ · Derya Ozturk-Engin² · Kadriye Yaşar²⁰ · Filiz Pehlivanoglu⁷ · Emel Yilmaz²¹ · Selma Ates-Guler²² · Esmeray Mutlu-Yilmaz²³ · Selma Tosun¹⁹ · Fatma Sirmatel²⁴ · Elif Sahin-Horasan²⁵ · Ayhan Akbulut²⁶ · Nefise Oztoprak²⁷ · Yasemin Cag²⁸ · Ayten Kadanali²⁹ · Huseyin Turgut³⁰ · Ali Irfan Baran⁵ · Hanefi Cem Gul³¹ · Mahmut Sunnetcioglu⁵ · Asli Haykir-Solay³² · Affan Denk²⁶ · Asuman Inan² · Celal Ayaz¹² · Asim Ulcay³¹ · Sukran Kose³³ · Canan Agalar³⁴ · Nazif Elaldi³⁵

Radyoloji

❑ 263 hastanın 143'ünde (%54,3) normal BT veya MRI bulguları

❑ 72 hastada inflamatuvar değişiklikler

- Yaygın inflamasyon (59 hasta) : leptomeningeal tutulum, bazal meningeal kontrastlanma, 15 hastada kranial taban ve bazal kontrastlanma ile eş zamanlı leptomeningeal tutulum,
- Lokalize inflamasyon (24 hasta) Kranial sinir tutumu, spinal sinir kökü kontrastlanması, beyin apsesi, granülom ve araknoidit.

❑ Beyaz cevher anormallikleri (32 hasta) : beyaz cevher değişikliği (yedisi demiyelinizan lezyonlar)

❑ Vasküler hasarlar (42 hasta): kronik serebral iskemik değişiklikler, akut serebral iskemi, subdural hematoma ve bir hastada subaraknoid kanama

❑ Beyin ödemi/Hidrocefali (48 hasta,): 20 hastada hidrocefali ve 40 hastada beyin ödemi görüldü; 12 vakada eş zamanlı beyin ödemi ve hidrocefali

Radyoloji

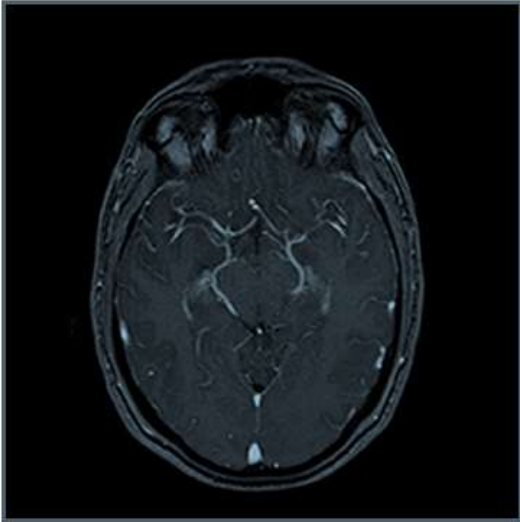


Fig. 1 Diffuse CNS inflammation; axial T1 post-contrast MRI image shows basal meningeal contrast enhancement and leptomeningeal involvement

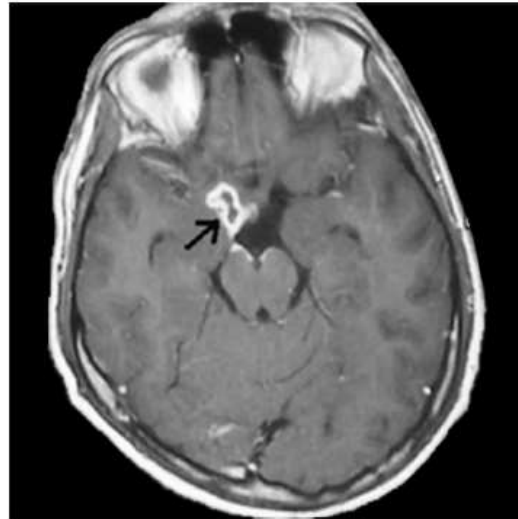


Fig. 2 Localized CNS inflammation; post-contrast T1-weighted MRI shows a meningeal abscess with peripheral enhancement at the right side of optic chiasma (*black arrow*)

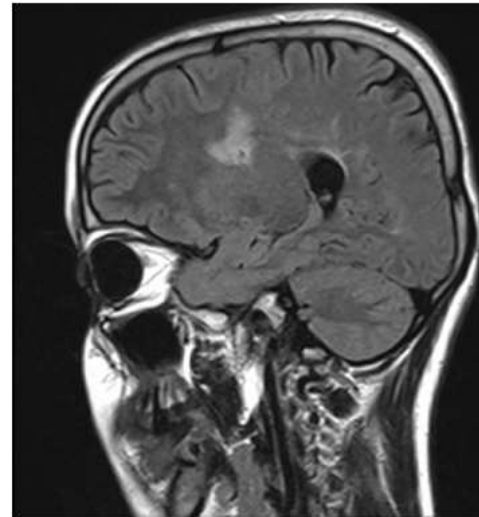


Fig. 3 White-matter involvement; sagittal FLAIR MRI images of a patient with BME show hyperintense demyelinating lesion at the right periventricular white-matter

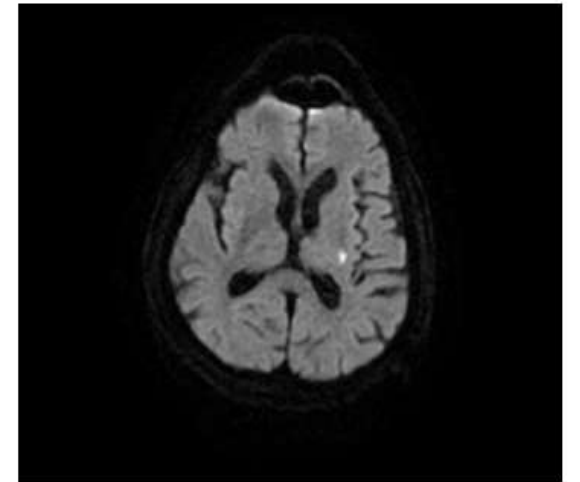


Fig. 4 Vascular involvement; axial diffusion-weighted MRI image shows the diffusion restriction of acute embolic infarct in the left insular cortex

Erdem H, Senbayrak S, Meriç K et al. Cranial imaging findings in neurobrucellosis: results of Istanbul-3 study. *Infection* 2016

Radyoloji

- MRI'daki başlıca ayırıcı tanılar, tüberküloz gibi kafa tabanı tutulumu yapan enfeksiyöz veya sarkoidoz gibi granülomatöz hastalıklardır.
- Beyaz cevher değişiklikleri spesifik değildir ve diğer inflamatuvar bozuklukları veya enfeksiyöz hastalıkları kolayca taklit edebilir

Erdem H. et al, Cranial imaging findings in neurobrucellosis: results of Istanbul-3 study, Infection (2016) 44:623-631

Tedavi

- Brucella bakterileri bağışıklık tepkisinden etkili bir şekilde kaçabildiği için tedavisi zordur ve tekrarlama riski vardır
- Nörobruselloz için antibiyotik seçimi, dozu ve antimikrobiyal tedavinin süresi konusunda bir fikir birliği ve yeterli randomize kontrollü çalışma yoktur.
- Yeterli antimikrobiyal MSS penetrasyonu gereklidir.

Tedavi

- Klinik bulgular ortadan kalkana ve BOS normale dönene kadar genellikle **üç antibiyotik kombinasyonu** kullanılır.

İlk 4-6 hafta

- günde 4 g seftriakson
ve

En az 12 hafta

- rifampin + doksisiklin

En az 12 hafta

- doksisiklin
ve
- rifampisin
ve
- trimetoprim/sülfametoksazol (TMP-SMX)

Pappas G, Akritidis N, Christou L. Treatment of neurobrucellosis: what is known and what remains to be answered. Expert Rev Anti Infect Ther 2007; 5:983.

Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S, et al. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1523.

Tedavi

- Gebe kadınlarda ve ≤ 8 yaş çocuklarda

İlk 4-6 hafta seftriakson + en az 12 hafta Rifampisin+TMP-SMX

- ≥ 36 hafta gebelerde

Doğuma kadar seftriakson + Rifampisin, sonrasında toplam tedavi süresi en az 12 hafta oluncaya kadar Rif+TMP-SMX

- Pappas G, Akritidis N, Christou L. Treatment of neurobrucellosis: what is known and what remains to be answered. Expert Rev Anti Infect Ther 2007; 5:983.
- Erdem H, Ulu-Kilic A, Kilic S, et al. Efficacy and tolerability of antibiotic combinations in neurobrucellosis: results of the Istanbul study. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:1523.

Tedavi

- Tedavi süresi en az 3 aydır .
- Hastalar nüks olasılığı nedeniyle her üç ayda bir takip edilmelidir.
- BOS bulguları düzelmez veya klinik belirtiler devam ederse, tedaviye 6 ay devam edilebilir.
- Tedavinin ilk altı aydan sonraki nüks oranı yaklaşık %5 ila %15'tir,
- Terapötik başarısızlıklar sıklıkla hücre içi bakterilerin kalıcılığı nedeniyle kısa süreli antibiyotik tedavisiyle ilişkilidir

Tedavi

- Kortikosteroidler dokuları bakteriyel toksinlerin etkilerinden koruyabilir ve uzun vadeli komplikasyonların insidansını azaltabilir ancak, brusellozda steroid kullanımını doğrulayan kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır
- Steroid tedavisinin beyin tutulumunda etkinliğine dair kanıtlar, özellikle demiyelinizan hastalıklarda vaka raporlarından gelmektedir.
- Steroidler ayrıca araknoidit, kranial sinir tutulumu, miyelopati, intrakranial basınç artışı, optik nörit veya papil ödem gibi ciddi kliniğe sahip vakalarda da kullanılmıştır.

Lulu AR, Araj GF, Khateeb MI, et al. Human brucellosis in Kuwait: a prospective study of 400 cases. Q J Med 1988; 66:39.

Prognoz

- Antibiyotik sonrası dönemde nörobrusellozun ölüm oranı %0-5,5'tir.
- En yaygın sekellerden biri sağırlıktır (%20-30)*

*AlDeeb SM, Yaqub BA, Sharif HS, Phadke JK. Neurobrucellosis: clinical characteristics, diagnosis and outcome. Neurology. 1989;39(4):498-501.

Özet

- ❑ Bruselloz ülkemizde endemik olarak görülen bir zoonotik hastalıktır
- ❑ Nörobrusellozis hastalığın ciddi bir komplikasyonudur ve hastalığın herhangi bir safhasında gelişebilir.
- ❑ En sık görülen klinik tablolar menenjit, meningoensefalit, myelit ve kraniyal sinir paralizileridir.
- ❑ BOS incelemesinde protein artmış, glukoz azalmış ve başlıca lenfositlerden oluşan orta derecede lökosit artışı mevcuttur.
- ❑ Nörobruselloz vakalarına en sık serolojik yöntemlerle tanı konulmaktadır.
- ❑ Tedavide doksisiklin, rifampisin, siprofloksasin, seftriakson ve TMP-SMX tercih edilir.
- ❑ Etkili tedavi ile sinir sistemi hasarına bağlı sekel azalır.