

Toksik Nörobruselloza Bağlı İki Ergen Hastada Görülen Psikotik Atak

Osman Özdemir¹,
Ali İrfan Baran²,
Vedat Çilingir³,
Mehmet Deniz Bulut⁴,
Pınar Güzel Özdemir¹,
Ekrem Yılmaz¹

¹Yard. Doç. Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun
Odabaş Tıp Merkezi, Psikiyatri Anadilim Dalı,
Van - Türkiye

²Yard. Doç. Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun
Odabaş Tıp Merkezi, Enfeksiyon Hastalıkları Anadilim
Dalı, Van - Türkiye

³Yard. Doç. Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun
Odabaş Tıp Merkezi, Nöroloji Anadilim Dalı,
Van - Türkiye

⁴Yard. Doç. Dr., Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun
Odabaş Tıp Merkezi, Radyoloji Anadilim Dalı,
Van - Türkiye

ÖZET

Toksik nörobruselloza bağlı iki ergen hastada görülen psikotik atak

Birçok organı etkileyebilen ve çeşitli klinik tablolarla seyredabilen Bruselloz enfeksiyonu santral sinir sistemini direkt ya da indirekt yollarla etkileyebilir. Sitotoksik T hücre aracılı ve mikroglia aktivasyonu gibi bazı immünoopatolojik mekanizmalar nörobrusellozda rol oynayabilir. Toksik nörobruselloz tanısı herhangi bir beyin omirilik sıvısı (BOS) bulgusu olmamasına rağmen kan kültüründe etkenin üretilmesi veya serolojik olarak pozitif bulunması ile doğrulanır. Nörobrusellozun manyetik rezonans görüntülemesinde inflamasyon, beyaz cevher değişiklikleri ve damar tutulumları gibi nörolojik hastalıklar, diğer enfeksiyöz ve enflamatuvar durumları taklit eden değişik bulgular görülebilir. Nörobrusellozda menenjit, meningoensefalit, myelit ve psikiyatrik bozukluklar şeklinde farklı klinik tablolar tanımlanmıştır. Vaka çalışmalarında nörobrusellozun psikotik tablolara yol açabileceği bildirilmiştir. Bu çalışmada toksik nörobruselloza bağlı iki ergen hastada görülen psikotik ataklar sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: Ergen hasta, psikotik atak, toksik nörobruselloz



ABSTRACT

Psychotic attacks due to toxic neurobrucellosis in two adolescent patients

Brucellosis is a multisystem disease which can present with a broad spectrum of clinical manifestations and complications and affect the central nervous system directly or indirectly. Immunopathologic mechanisms like T-cell mediated cytotoxicity and microglia activation are suggested to play a role in neurobrucellosis. The diagnosis of toxic neurobrucellosis is confirmed by isolation of Brucella organism from blood cultures and/or positive Coombs Wright test and the Standard agglutination test (SAT) in serum when there are no cerebrospinal fluid (CSF) findings. The magnetic resonance imaging (MRI) of brain in patients with neurobrucellosis may show different findings mimicking such neurological diseases as inflammation, white matter changes and vascular involvements and other infectious and inflammatory conditions. Different clinical manifestations of neurobrucellosis have been described including meningitis, meningoencephalitis, myelitis, and psychiatric disorders. It has been indicated in case studies that neurobrucellosis may lead to psychotic disorders. In this study, we present two adolescents who presented with psychotic symptoms due to toxic neurobrucellosis.

Key words: Adolescent patient, psychotic attacks, toxic neurobrucellosis

Yazışma adresi / Address reprint requests to :
Yard. Doç. Dr. Osman Özdemir,
Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Dursun Odabaş Tıp
Merkezi, Psikiyatri Anadilim Dalı, Van - Türkiye

Elektronik posta adresi / E-mail address:
drosmanozdemir@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
15 Haziran 2014 / June 15, 2014

Kabul tarihi / Date of acceptance:
19 Şubat 2014 / February 19, 2014

GİRİŞ

Brusella koyun, keçi, domuz, köpek ve deve gibi enfekte hayvanların idrar, feçes, tükürük, kan gibi

vücut sıvıları ile temas sonrası deri yoluyla ya da bu hayvanların et veya özellikle taze ve yeterince pastörize edilmemiş süt ve peynir gibi süt ürünlerinin tüketimi sonucu insanlara geçebilen, bir çok organı tutabilen ve

ateş, gece terlemesi, baş ağrısı ve eklem ağrıları şikayetleri başta olmak üzere çok farklı klinik görünüm ve komplikasyonları sergileyebildiği için birçok hastalığı taklit edebilen, bu nedenle tanısı gecikebilen bir enfeksiyon tablosudur (1-3). Bu enfeksiyonun etkenleri mononükleer fagositik sistem hücreleri içinde yaşadığı ve çoğalabildiği için hastalık başta retikuloendotelial sistem olmak üzere iskelet kas sistemi, gastrointestinal, kardiyopulmoner, genitoüriner ve santral sinir sistemi olmak üzere pek çok sistemi tutabilir (4-6).

Brusellanın nörobruselloz olarak adlandırılan santral sinir sistemi üzerindeki etkisi direkt invazyon ile olabileceği gibi toksin aracılığı ile de olabilmektedir (7). Klinik görünümü menenjit, meningoensefalit, meningovasküler komplikasyonlar, beyaz cevher hastalığı ve çeşitli psikiyatrik semptomlar şeklinde olabilir (2,8,9). Nörobrusellozun sinsi psikiyatrik hastalıkları taklit edebileceği ve psikotik tablolar oluşturabileceği bildirilmiştir (2,6,9). Tanı genellikle klinik özellikler, beyin omirilik sıvısı (BOS)'nda bakterinin üretilmesi, antikor titresinin gösterilmesi ve BOS bulguları (lenfosit hakimiyeti, glikozda azalma ve proteinde artma) ile konur (2,6). Kültür pozitifliğinin %25 vakadan daha az olmasının yanında serum ve BOS serolojisi negatif olan vakaların da bildirilmesi bazı hastalarda tanı koymanın zor olabileceğini düşündürmektedir (3,10,11). Bu yazıda brusella serolojisi kanda pozitif fakat BOS'da negatif olan toksik nörobruselloza bağlı iki ergen vakada görülen psikotik tablo sunulmuştur.

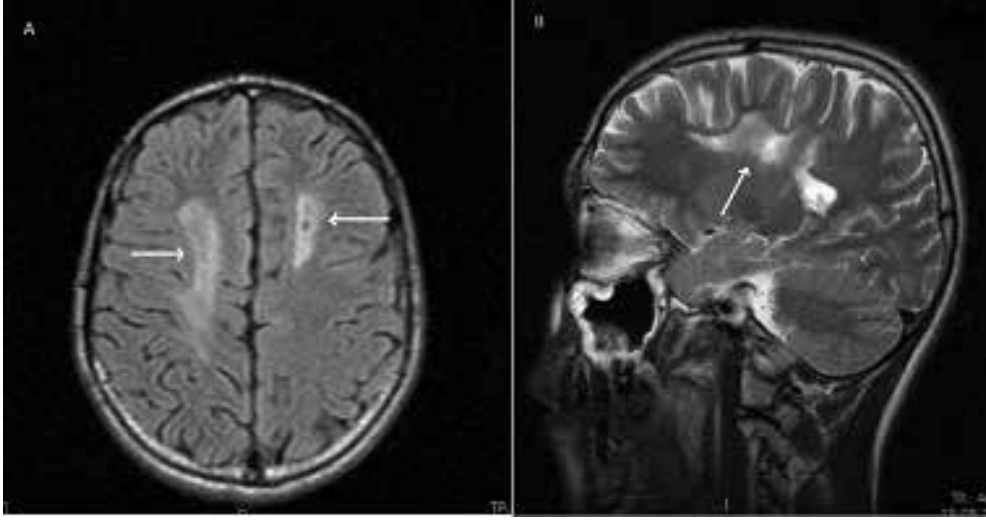
VAKA 1

A, 15 yaşında erkek, öğrenci, Van merkeze bağlı bir köyde yaşıyor. Daha önce psikiyatrik öyküsü olmayan hastanın poliklinik başvurusundan yaklaşık 1 ay önce başlayan anlamsız konuşmalar, hayaller görme, kendi kendine gülme, etrafa zarar verici davranışlar, uykusuzluk ve iştahsızlık şikayetleri başlamış. Son günlerde elbiselerini çakmakla yakma, evin önündeki odunları amaçsızca farklı yerlere taşıma, aile bireylerinin konuşmalarına izin vermeme, onlarla aynı yerde bulunmak istememe, yemek yerken tabakları kırma, çatalları eğme, kardeşlerini dövme, sürekli hareket etme gibi davranışlar sergilemeye başlamış. Kendisini tehdit eden ve "abini

öldüreceğiz, babanı öldüreceğiz" şeklinde sesler duyduğunu, babasını ve amcasını hayal şeklinde etrafında gördüğünü, tanımadığı insanların kendisi nereye gitse oraya geldiklerini, ellerinde silah olduğunu, kendisini öldüreceklerini söylediğini belirtiyordu. Premorbidinde sesiz, içe dönük, az sayıda arkadaşları olan, büyüklerine saygılı, verilen görevleri yerine getiren, ders başarısı orta düzeyde olan bir yapıdaymış. Fizik muayenesinde sol kalça eklemine hareket ettirmekle artan, yürümede aksamaya neden olan ağrı ve hassasiyeti vardı. Madde kullanım öyküsü yoktu. Soy geçmişinde aile üyelerinde bruselloz tanısı ve tedavi öyküsü vardı, ancak psikoz, şizofreni veya diğer herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Öz geçmişinde iki ay kadar önce sol uyluk ve kalça bölgesinde ağrı olması üzerine doktora başvurduğu, bruselloz tanısı konularak tedavi aldığı öğrenildi. Akut psikotik atak ve organik psikotik bozukluk ön tanıları ile psikiyatri kliniğine yatış yapılan olgunun ruhsal durum muayenesi; öz bakımı azalmış, görüşmeye ve çevreye ilgisizdi, iletişime girilmekte ve sorulara amaca yönelik cevaplar alınmakta güçlük çekiliyordu, dikkat azalmıştı, algıda görsel ve işitsel halüsinasyonları vardı, düşünce içeriği fakir ve perseküsyon hezeyanları vardı. Duygulanım kısıtlı, davranışta psikomotor huzursuzluğu ve agresyonu oluyordu, içgörüsü yoktu, uykusu ve iştahı azalmıştı.

Laboratuvar incelemelerinde; kan beyaz küre sayısı $7700/\text{mm}^3$ (%54.5 polimorfnüveli lökosit), hemoglobün $15,5\text{g/dL}$ ve trombosit sayısı $303000/\text{mm}^3$ olarak saptandı. Karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleriyle B12, folik asit ve Elektroensefalografi (EEG) normal aralıkta raporlandı. Brusella tüp aglütinasyonu testi Wright 1/160 titrede pozitif olarak tespit edildi. Yapılan lomber ponksiyon (LP) ile alınan BOS incelemesinde; protein $0,8\text{mg/dL}$, glikoz 53mg/dL idi ve hücre görülmedi. BOS'nda Wright tüp aglütinasyonu testi negatif (-), BOS Brusella IgM ve IgG negatif olarak raporlandı. Bruselloz tedavisine tekrar başlandı. Beyin Manyetik Rezonans (MR) görüntüleme; her iki serebral hemisferde perisupraventriküler beyaz cevherde lökoensefalopatik değişiklikler izlendi (Şekil 1). Kalça MR görüntüleme; aseptabular çatı inferiorda fokal milimetrik boyutta ödem ile uyumlu olabilecek sinyal değişiklikleri saptandı.

Hastaya ilk yatışından itibaren 10mg/gün olanzapin



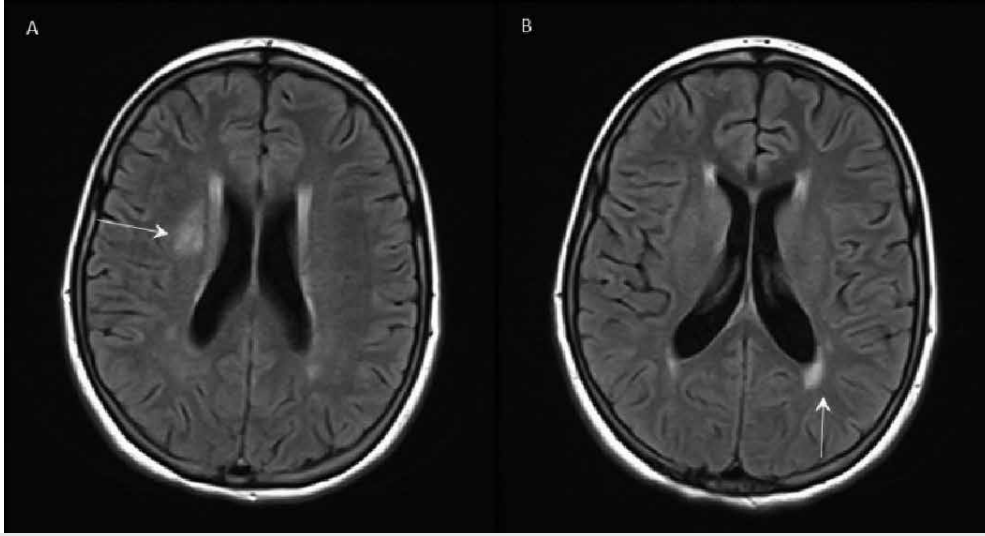
Şekil 1: Kranial MR 'da her iki serebralhemisiferde peri-supraventiküler beyaz cevherde aksiyel Flair (A) ve sagittal T2 (B) ağırlıklı serilerde lökoensefalopatik değişiklikler izlenmektedir.

tedavisi başlanarak 20mg/gün dozuna kadar çıkıldı. Hastanın takibinde şikâyetlerde belirgin gerileme oldu; uykusuzluk, iştahsızlık, işitsel ve görsel halüsinasyonlar, hezeyanlar, ajitasyonu ve dezorganize davranışları kayboldu. Ancak 6 aylık takibinde durgunluk, konuşma miktarının azalması, isteksizlik gibi şikâyetlerinin devam ettiği gözlemlendi.

VAKA 2

B, 14 yaşında bekar bayan, Ağrı'nın Patnos ilçesinden başvurdu. Ortaokulu birinci sınıftan terk etmiş, sekiz kardeşin ikincisi, herhangi bir işte çalışmıyor ve daha önce psikiyatri başvurusu yok. Hasta polikliniğimize son bir aydır içe kapanma ve sonrasında başlayan saçma konuşmalar, kendi kendine konuşma, uykusuzluk, sinirlilik, kendisini çağıran sesler duyma, evden çıkıp gitme, eşyaları kırma, çevresindekilere yumruk atma, evi yakmaya kalkma, üzerindekiyi yırtıp çıkarma gibi davranışlar, beyaz giysili bir adam, iki kız ve iki köpek gibi olmayan şeyleri görme ve bunlarla konuştuğunu söyleme, hareketliliğinde ve konuşma miktarında artış şikâyetleri ile yakınları tarafından getirildi. Özgeçmişinde özellik yoktu. Soygeçmişinde aile üyelerinde psikoz, şizofreni veya diğer herhangi bir psikiyatrik hastalık öyküsü yoktu. Premorbidinde ders başarısı

orta düzeyde olan, ailesi ile sık tartışan ve dışa dönük bir ergenmiş. Madde kullanımı öyküsü yoktu ve herhangi bir ilaç almıyordu. Ruhsal durum muayenesinde; yaşında görünümde, göz ilişkisi kısıtlı, özbakımı azalmış, giyim kuşam sosyokültürel düzeyinden beklenenin altında, görüşmeye ilgisi az, bilinç açık, yer ve zaman oryantasyonu kısmen bozulmuş, kişi oryantasyonu tam, dikkat dağınıklığı, odaklanma güçlüğü ve dikkatte çelenebilirlik mevcuttu, anlık ve yakın bellek fonksiyonları bozulmuş, basit görsel ve işitsel halüsinasyonları mevcut, hallüsinasyonlar hakkında içgörüsü yok, düşünce süreci ve akışında çağrışımlarda dağınıklık, perseverasyonları vardı. Düşünce içeriğinde; kendisinin Allah olduğu, peygamber olduğu, evli olduğu ve çocuklarının olduğu, annesinin kendi annesi olmadığı, bazı yakınlarının şeytan olduğu, komşularının kendisi hakkında konuştuğu şeklinde grandiyöz, perseküsyon ve referans sanrıları vardı. Duygulanım kısıtlı, değişken ve uygunsuzdu. Duygudurum; genelde ilgisiz, zaman zaman disforik ve taşkındı. Davranış; psikomotor aktivite artışı, zaman zaman agresyonları oluyordu. Uyku miktarı azalmış ve iştahı normaldi. Olgu akut psikotik atak, organik psikotik bozukluk ön tanıları ile psikiyatri kliniğine yatırıldı. Ketiapin 200mg ve risperidon 2mg/gün dozunda başlanarak birincisi 400mg/gün ve ikincisi 6mg/gün dozlarına kadar yükseltildi. Organik



Şekil 2: Kranial MR 'da sağda korona radaita düzeyinde aksiyel Flair (A) ve solda lateral ventrikülatrium komşuluğunda aksiyel Flair (B) görüntülerde beyaz cevherde sinyal artışları izlenmektedir.

etioloji açısından çekilen Beyin MR'da sağda korona radaita düzeyinde ve solda lateral ventrikül atrium komşuluğunda beyaz cevherde sinyal artışları izlendi (Şekil 2). Çocuk nörolojisi doktoru olmadığı için erişkin nöroloji bölümü tarafından değerlendirilen ve muayenesinde özellik tespit edilmeyen hastaya lomber ponksiyon (LP) yapıldı. BOS incelemesinde; protein 49mg/dL, glikoz 35mg/dL (eş zamanlı kan glikozu 80mg/dL) ve beyaz küre sayısı 20/mm³ olarak normal aralıkta tespit edildi. BOS ve serumda Brusella Wright aglütinasyon testleri negatif geldi. Klinik takibinde subfebril düzeyde ateşi olması üzerine enfeksiyon hastalıkları ile konsülte edildi ve ateş olduğu sırada kan kültürü gönderildi. Kan kültüründe Brusella üredi. Alınan hikâyesinden kısa bir süre önce köyde oturan amcasının evinde birkaç gün misafir olarak kaldığı ve bu süre içerisinde peynir yediği öğrenildi. Olguya enfeksiyon hastalıkları tarafından bruselloz tanısı ile doksisisiklin 200mg/gün ve trimetoprim/sulfometoksazol 800/160mg/gün dozunda başlandı. Bu döneme kadar olan takiplerinde hastanın psikiyatrik belirtilerinin kontrol altına alınmasında güçlük çekildi, görsel ve işitsel halüsinasyonları devam ediyordu, servis içinde ilk günlerde olan ajite davranışları olmuyor, üzerini çıkarıp dolaşma şeklindeki dezorganizasyonları zaman zaman tekrar ediyordu. Kendi kendine konuşuyor, cinlerden şeytanlardan bahsediyor,

askerler gördüğünü söylüyordu. Psikomotor huzursuzluğu devam ediyordu. Hasta daha sonra başlanan bruselloz tedavisi ile psikiyatri kliniğine yatışının 3. ayında belirgin düzelme görüldü, ketiapin dozu tedricen azaltılarak kesildi. Risperidon 3 mg/gün tedavisi ile taburcu edilen hastanın takiplerinde uygunsuz sayılabilecek gülmelerinin devam ettiği, kendi bakımını ablasının uyarmasıyla yapabildiği, premorbid işlevselliğine tam dönmediği görüldü.

TARTIŞMA

Brusellozun nöropsikiyatrik komplikasyonları ya akut toksik etkiye bağlı ya da enfeksiyon etkeninin santral sinir sistemine direkt yerleşmesi durumunda görülebilmektedir. Klasik nörobrusellozda etkenin BOS'nda üretilmesi, antikorlarının tespit edilmesi veya lenfosit hâkimiyeti ile beraber protein oranlarının artması ve şeker düzeyinin düşmesi ile tanı konurken; toksik nörobrusellozda BOS bulgularının normal olmasına rağmen brusella kanda kültür veya serolojik olarak tespit edilebilmektedir (7). Ayrıca klinik tablonun başka bir hastalık ile açıklanamıyor olması, daha önce geçirilmiş bruselloz hikâyesinin olması nörobruselloz tanısı için yol gösterici olabilir (9). BOS bulgularının negatif olmasına rağmen birinci vakada çok yakın zamanda

bruselloz tanısı almış olması, kanda antikorların saptanması ve beyin görüntüleme bulgularıyla beraber sistematik tutulumla işaret eden eklem bulgularının olması; ikinci vakada taze peynir yeme hikâyesinin olması, açıklanamayan beyin MR bulgularını ve ateşinin olması ve kan kültüründe etkenin tespit edilmesi kırsal bölgelerden gelen hastalardaki mevcut atipik belirtilerle seyreden psikotik tabloların nörobruselloza bağlı olduğunu desteklemektedir.

Radyolojik görüntülemenin nörobruselloz tanısına yardımcı olabileceği, vakaların neredeyse yarısında çeşitli bulguların saptandığı, inflamasyon, vasküler ve beyaz madde değişiklikleri, demiyelinizan görünüm ve yine beyaz maddenin lökoensefalopatiye benzeyen yaygın tutulumu gibi çeşitli bulguların görülebileceği, bulguların bazı vakalarda yeterli tedavi ile geriye dönebileceği, ancak diğer bazı vakalarda da klinik ve BOS bulgularının normale dönmesine rağmen MR takiplerinde beyaz madde değişikliklerinin düzelmediği önceki çalışmalarda bildirilmiştir (1,2,8,10-12). Birinci vakaımızda MR'da lökoensefalopatik alanların, ikinci olguda da demiyelinizan benzeri odakların tespit edilmesi literatürle uyumlu olarak nörobruselloz tanısını desteklemektedir.

Nörobrusellozda beyin görüntülenmesinde tespit edilen değişikliklerin nedeni tam olarak bilinmese de immunopatolojik süreçlerle ilişkili olabileceği,

genellikle faydalı olmasına rağmen otoimmün ya da aşırı mikroglia aktivasyonu ile birlikte brusellanın immün yanıtında anahtar role sahip olduğu bildirilen sitotoksik T hücre yanıtına bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (1,10,11). Bu yazarlar enfeksiyonun demiyelinizasyona yol açan immün mekanizmaları tetikleyebileceğini, yaptıkları histopatolojik otopsi çalışmalarıyla nörobruselloz hastalarında görülen değişikliklerin multipl sklerozda görülen demiyelinizan lezyonlara benzediğini ve bu hastalıkla karışabileceğini belirtmişlerdir. Bu veriler beyaz cevher tutulumunun bruselloz enfeksiyonunun santral sinir sisteminde immün aracılı bir reaksiyon olabileceğini düşündürmektedir. Mevcut iki vakanın takiplerinde hastalarda kalıntı belirtilerin devam etmesi bakterinin immün mekanizmaları tetikleyebilmesi nedeniyle toksik etkiye bağlı daha uzun, kronik süreçlerin ortaya çıkmasına yol açabildiğini göstermektedir (9). Bu vakalar ayrıca, gerek çeşitli hastalıklarla karışabilmesi gerekse laboratuvar bulgularının değişiklik göstermesi nedeniyle nörobruselloz tanısının kolay olmadığını, BOS'nda etkenin ve/veya etkene karşı gelişen antikorların saptanmamasına rağmen özellikle endemik bölgelerde radyolojik olarak farklı görüntüler açığa çıktığında hastalığa maruz kalma öyküsünün sorgulanması ve nöroloji açısından da santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıkların ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.

REFERENCES

1. Al-Sous MW, Bohlega S, Al-Kawi MZ, Alwatban J, McLean DR. Neurobrucellosis: clinical and neuroimaging correlation. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25:395-401.
2. Alpay MA, Algül A, Geçici Ö, Semiz ÜB, Turhan V, Çetin M. Nörobruselloza bağlı akut psikoz: Bir olgu sunumu. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2008; 9:188-190.
3. Yüce A, Çavuş SA. Türkiye'de bruselloz: genel bakış. *Klinik Dergisi* 2006; 19:87-97.
4. Ceran N, Türkoğlu R, Erdem I, İnan A, Engin D, Tireli H, Göktaş P. Neurobrucellosis: clinical, diagnostic, therapeutic features and outcome. Unusual clinical presentations in an endemic region. *Braz J Infect Dis*. 2011; 15:52-59.
5. Özdemir D, Albayrak F, Cesur S, Gönenli B, Sözen TH, Tekeli E. Bir nörobruselloz olgusu. *İnfeksiyon dergisi* 2003; 17:499-500.
6. Yaşar K, Şengöz G, Yıldırım F, Nazlıcan Ö. Nörobruselloz olgularının değerlendirilmesi. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2007; 3:57-60.
7. Karsen H, Akdeniz H, Karahocagil MK, Irmak H, Sünnetçioğlu M. Toxic-febrile neurobrucellosis, clinical findings and outcome of treatment of four cases based on our experience. *Scand J Infect Dis*. 2007; 39:990-995.
8. Karsen H, Tekin Koruk S, Duygu F, Yapıcı K, Kati M. Review of 17 cases of neurobrucellosis: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Arch Iran Med* 2012; 15:491-494.
9. Türkoğlu R, Gencer M, Çetinkaya Y, Tireli H. Multipl Sklerozu taklit eden nörobruselloz olgusu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2007; 44:120-123.
10. Seidel G, Pardo CA, Newman-Toker D, Olivi A, Eberhart CG. Neurobrucellosis presenting as leukoencephalopathy: the role of cytotoxic T lymphocytes. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127:374-377.

11. Bektaş O, Özdemir H, Yılmaz A, Fitöz S, Ciftçi E, İnce E, Aksoy E, Deda G. An unusual case of neurobrucellosis presenting as demyelination disorder. Turk J Pediatr 2013; 55:210-213.
12. Güleç F, Uysal HA, Zorlu Y. Lökoensefalopati ve sağırlık ile başvuran nörobruselloz olgusu. Turk Norol Derg 2011; 17:102-105.