

Tüberküloz Menenjitli Tanılı İki Olgu

Two Patients with Tuberculous Meningitis

Görkem Kösheşanoğulları, Ayşe Yüce*, Fethi İdiman**

Türkan Özilhan Bornova Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İzmir, Türkiye

*Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

**Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre dünya nüfusunun üçte biri tüberküloz basili taşımaktadır ve bu olguların %5-10'u aktif tüberküloz enfeksiyonu geliştirecektir. HIV enfeksiyonunun yaygınlaşması ve çoklu direnç gösteren tüberküloz basili suşlarının artması ile tüberküloz enfeksiyonunun toplum sağlığı açısından önemi daha da artacak gibi görünmektedir. Tüberküloz olgularının yaklaşık %1'inde santral sinir sistemi tüberkülozu gelişir. Nadir görülmesine rağmen santral sinir sistemi tüberkülozu, hastalığın diğer formlarına göre daha yüksek mortalite ve morbiditeye sahiptir. Bu yazıda, ilginç klinik ve laboratuvar özellikler taşıyan ve tüberküloz menenjitli tanısı ile izlenmiş iki olguyu sunarak günlük nöroloji pratiğinde baş ağrısı ya da bilinç bozukluğu yakınmaları nedeniyle başvuran hastalarda tüberküloz menenjitli ayırıcı tanısına dikkat çekmek istedik. (*Türk Nöroloji Dergisi 2012; 18:26-9*)

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz, menenjit

Summary

According to the World Health Organization, one-third of the world population is latently infected with *M. tuberculosis* and 5%-10% of the infected individuals will develop active tuberculosis. It seems that, in the future, tuberculosis infection will be more important regarding the public health as the prevalence of the HIV infection and the multi-drug resistant *M. tuberculosis* increases. Approximately 1% of the patients with tuberculosis develops central nervous system tuberculosis. Although it's rare, the mortality and the morbidity of the central nervous system tuberculosis are higher than the other forms of tuberculosis infection. In this paper, we aimed to draw attention to the importance of tuberculous meningitis in the differential diagnosis of the patients with headache or altered consciousness and its early treatment, in everyday neurology practice by presenting two cases with tuberculous meningitis having interesting clinical features. (*Turkish Journal of Neurology 2012; 18:26-9*)

Key Words: Tuberculosis, meningitis

Giriş

Tüberküloz insanoğlunun en yaygın ve bilinen en eski enfeksiyon hastalıklarından birisidir. Dünya sağlık örgütü verilerine göre dünya çapında her yıl 9,2 milyon yeni tüberküloz olgusu ortaya çıkmakta ve 1,7 milyon kişi tüberküloz nedeniyle ölmektedir (1). Santral sinir sistemi (SSS) tüberkülozu tüberküloz olgularının yaklaşık %1'inde görülür (2).

Tüberküloz menenjitli (TM) SSS tüberkülozunun en sık görülen formudur. Bazal meninkslerin yavaş progresif granülatöz inflamasyonu ile karakterizedir (3). Bazal meninkslerin inflamasyonu hidrosefali, serebral vasküler infarkt ve kranial sinir paralizisi gibi TM'nin çeşitli manifestasyonlarının ortaya çıkmasına neden olur. TM'nin beynin özellikle bazal kısımlarını tutmaya eğilimi vardır. Sylvian fisür, bazal sisternler, beyin sapı ve serebellum

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Görkem Kösheşanoğulları, Türkan Özilhan Bornova Devlet Hastanesi, Nöroloji Bölümü, İzmir, Türkiye

Gsm: +90 505 442 31 47 E-posta: gorkem.kosehasanogullari@gmail.com

Geliş Tarihi/Received: 22.08.2011 **Kabul Tarihi/Accepted:** 21.10.2011

çevresinde biriken bazal eksuda beyin omurilik sıvısı (BOS) akımını engelleyerek hidrosefaliye neden olur. Bu eksuda içinden geçen serebral damarlarda inflamasyon nedeniyle tromboz gelişir ve kliniğe serebral vasküler infarktlar olarak yansır. İnfarktlar genelde internal kapsül ve bazal gangliyonlar çevresinde olma eğilimindedir. Kranial sinir felçleri olguların %25'inde bulunur (4). En sık görüleni VI. kranial sinir felcidir. Onu daha az sıklıkta III. ve IV. kranial sinirler izler. Kranial sinir felcinin nedeni sinir gövdesinin kalın bazal eksuda içinden geçerken sıkışmasıdır. Artmış intrakranial basınç bir diğer nedendir.

Tüberküloz menenjiti nadir görülmesine rağmen tanısı ve tedavisi zordur. Tedaviye rağmen hastaların yarısı ölür veya ağır nörolojik sekelle hayatta kalır (4). Bu karamsar tablonun önemli bir nedeni tanının ve dolayısıyla tedavinin gecikmesidir. Bu yazıda, TM tanısı ile izlenmiş iki olguyu sunarak günlük nöroloji pratiğinde baş ağrısı veya bilinç bozukluğu yakınmaları nedeniyle başvuran hastalarda TM ayırıcı tanısına dikkat çekmek istedik.

Olgu Sunumları

Birinci Olgu

Hayvancılıkla uğraşan 51 yaşında erkek hasta baş ağrısı, dengesizlik, kilo kaybı, gece terlemesi, bulantı-kusma yakınmaları nedeniyle hastaneye başvurdu. Bu yakınmaları yaklaşık 2 aydır mevcutmuş. Son 3 haftadır baş ağrısı şiddetlenmiş. Frontal bölgede lokalize, bilateral, bazen zonklayıcı, bazen keskin karakterde olan baş ağrısına bulantı-kusma eşlik ediyor, ancak fotofobi-fonofobi eşlik etmiyormuş. Özgeçmişinde 17 sene önce ve 2 sene önce olmak üzere 2 kez akciğer tüberkülozu öyküsü vardı. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Fizik muayenesi normal olan ve ateş yüksekliği olmayan hastanın nörolojik bakısında zaman-yer oryantasyonu bozukluğu, dizartri ve yürüyüş ataksisi saptandı. Ense sertliğine Kernig ve Brudzinski bulguları eşlik ediyordu. DTR'leri dört yanlı hipoaktifti.

Rutin kan ve idrar tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde ılımlı yükseklik (ALT: 49 U/L) ve sedimentasyon (54 mm/s) ve CRP (11,7 mg/L) yüksekliği bulundu. Anti-HIV ELISA, sifiliz paneli, brusella paneli negatif saptandı. PA akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. Toraks bilgisayarlı tomografisinde (BT) aktif akciğer tüberkülozunu düşündürülen bir bulgu tespit edilmedi. Kontrastsız kranial BT'sinde ılımlı üçüncü ventrikül genişlemesi ve sulkuslarda ılımlı silinme dışında patolojik bir bulgu yoktu. Lomber ponksiyonu (LP) yapıldı. BOS berrak görünümdeydi. Açılış basıncı 180 mmH₂O ölçüldü. 60/mm³ lökosit (>%50 lenfosit) saptandı. BOS proteini 159 mg/dl, BOS glikozu 37 mg/dl, eş zamanlı kan glikozu 95 mg/dl ölçüldü. BOS'ta oligoklonal band negatifti. BOS IgG indeksi 0,82'ydi. BOS kültürü, HSV PCR,

adenovirüs PCR, enterovirüs PCR, tüberküloz PCR negatif tespit edildi. BOS mikroskopisinde aside dirençli basil görülmedi. 8 hafta sonra sonucu alınan iki BOS tüberküloz kültürü sonucu negatifti. Kranial manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) FLAIR sekansında beyin sapında pial yüzeyde intensite artımı ve T1 sekansında leptomeningeal kontrast tutulumu saptandı.

Mevcut öykü, muayene, BOS ve görüntüleme bulguları ile hastada TM tanısı düşünüldü ve dörtlü anti-tüberküloz tedaviye başlandı. Tedavinin beşinci gününde nörolojik tablosunda kötüleşme oldu. Kooperasyonu bozulan hastada ajitasyon ve sağda Babinski bulgusu ortaya çıktı. İkinci LP'si yapıldı. BOS berrak görünümdeydi. Açılış basıncı 190 mmH₂O ölçüldü. 30/mm³ lökosit (>%50 lenfosit) sayıldı. BOS proteini 125 mg/dl, BOS glikozu 91 mg/dl, eş zamanlı serum glikozu 206 mg/dl ölçüldü. Tüberküloz PCR negatifti.

Klinik izleminin 10. gününde nörolojik bakısında kuadriparezi (üst ekstremitelerde 4/5, alt ekstremitelerde 3/5 kas gücü) ve bilateral Babinski bulgusu mevcuttu. Ertesi gün solunum arresti gelişen hasta yoğun bakıma nakledildi. Spontan solunumu yoktu. Beyin sapı refleksleri alınamıyordu. Kranial BT'sinde ödem etkisi devam ediyordu. Kan sodyum düzeyi 185 mmol/L ölçüldü. Santral diyabetes insipidus olarak yorumlandı. Yoğun bakıma yatışının ertesi günü kardiyak arrest sonucu hasta kaybedildi.

İkinci Olgu

Altmış yedi yaşında kadın hasta anlamsız konuşma ve garip davranışlar nedeniyle yakınları tarafından acil servise getirildi. Bir aydır mevcut olan yakınmaları son 1 haftadır daha da şiddetlenmiş. Sorulan sorulara anlamsız yanıtlar veriyormuş, ev içinde amaçsız dolaşmaları oluyormuş. Son 3 gündür idrar kaçırması ve ateş yüksekliği de başlamış. Özgeçmişinde yaklaşık 40 yıldır zaman zaman tekrarlayan, psikotik özelliklerle seyreden veya birlikte depressif semptomların eşlik ettiği psikiyatrik hastalık epizodları tanımlanıyordu. Bir aydır var olan hastalık tablosu da hasta yakınları tarafından bu ataklardan birisi gibi yorumlanmıştı. Hasta 4 yıl önce femur fraktürü ve 3 ay önce hemoroid nedeniyle opere edilmişti. Soygeçmişinde özellik yoktu.

Ateş yüksekliği (38,4°C) dışında fizik muayenesi normaldi. Nörolojik bakısında uykuya eğilimi saptandı. Sesli uyanan ile uyanabiliyordu. Kooperasyonu kısıtlıydı. Zaman ve yer oryantasyonu bozuktu. Kooperasyon kısıtlılığı nedeniyle duyu ve serebellar muayenesi net olarak değerlendirilemedi. Hastada bir "ansefalopati" tablosu düşünüldü. Enfeksiyöz, metabolik, paraneoplastik ve vasküler nedenler başta olmak üzere değişik etiyolojilerin araştırılmasına başlandı.

Rutin kan ve idrar tetkiklerinde idrar bakısında saptanan 25 lökosit dışında patoloji yoktu. Kan ve idrar kültürleri negatifti. Akciğer grafisi normal olan hastanın toraks BT'sinde KOAH ile uyumlu bulgular tespit edildi. Kranial MRG'sinde

sağ superior serebellar arter sulama alanında akut enfarkt saptandı. Ansefalopatinin elektriksel yansımasını görmek ve ayırıcı tanıya katkısını değerlendirmek amacı ile çekilen elektroensefalografide (EEG) bilateral, yüksek voltajlı keskin dalga deşarjları saptandı. Non-konvulsif status epileptikus olarak yorumlandı. Valproat 1000mg/gün tedavisinden sonra uykuya eğiliminde kısmen düzelmeye olan hastanın ateş yüksekliği açısından LP'si yapıldı. BOS bulanık görünümdeydi. Açılış basıncı 180 mmH₂O ölçüldü. 120 lökosit/mm³ (>%50 lenfosit) saptandı. BOS proteini 412 mg/dl, BOS glikozu 36 mg/dl, eş zamanlı serum glikozu 106 mg/dl ölçüldü. IgG indeksi 0,90'dı. BOS'ta oligoklonal bant yoktu. BOS kültürü, HSV PCR, adenovirüs PCR, enterovirüs PCR negatifti. Tüberküloz PCR pozitif saptandı. BOS mikroskopisinde aside dirençli basil görülmedi. 7 hafta sonra sonucu alınan BOS tüberküloz kültüründe aside dirençli bakteri üredi.

Enfeksiyon hastalıkları kliniğine yatırılan ve tüberküloz menenjitli tanısı ile 4'lü anti-tüberküloz tedavisi başlanan hastanın klinik tablosunda belirgin bir düzelmeye olmadı. Bir hafta sonra kardiyak arrest nedeniyle hasta kaybedildi.

Tartışma

Tüberküloz menenjitli olgularında tanı gecikmesinin en önemli nedeni başvuru sırasında mevcut olan bulgu ve belirtilerin non-spesifik olması ve bu nedenle TM tanısının akla gelmemesidir (5). Birinci olgumuz baş ağrısı ve meningeal irritasyon bulguları ile başvurmuştu. Gece terlemesi ve kilo kaybı gibi tüberkülozu düşündüren sistemik belirtileri vardı. Ayrıca özgeçmişinde 2 kez geçirilmiş akciğer tüberkülozu öyküsü olması nedeniyle doğrudan TM düşünülerek hastaneye yatırıldı ve tedavi başlandı. Ancak, tedavi belirtilerin başlangıcından yaklaşık 2 ay sonra başlamış oldu. İkinci olgumuz ise anlamsız konuşmalar ve garip davranışlar gibi non-spesifik yakınmalar nedeniyle yakınları tarafından hastaneye getirilmişti. Tüberkülozu akla getirecek sistemik belirtileri yoktu. Yaklaşık 40 yıldır zaman zaman ortaya çıkan psikotik depresyon ataklarında da bu tip garip davranışları olması hem tanı açısından tabloyu daha da karıştırmaktaydı hem de hastanın yakınları tarafından hastaneye getirilmesini geciktirmişti. Tüm bu nedenlerden dolayı ikinci olgumuzun hastaneye yatışı ile tanı konulup anti-tüberküloz tedavisine başlaması arasında yaklaşık 5 günlük bir süre olmasına karşın belirtilerin başlangıcından yaklaşık 1-1,5 ay sonra tedaviye başlanmış oldu. Hastalarımızda tanımlanan özelliklere de özenle bakıldığında anlaşılacağı üzere başağrısı, bulantı-kusma ve meningeal irritasyon gibi bulgu ve belirtilerin hastalarda 5 günden daha uzun bir zamandır var olması TM açısından dikkat çekici olmalıdır ve daha akut bir tablo olan bakteriyel menenjitin dışlanması açısından önemli bir anamnez bulgusu olarak yorumlanmalıdır (4).

Tüberküloz menenjitli olgularında özgün belirti ve bulgular olmadığı hatta psikiyatrik belirtilerle başlayan ikinci olgumuzda olduğu gibi atipik belirtilerle başlayabileceği, ayrıca birinci olgumuzda olduğu gibi tüberküloza özel laboratuvar verilerinin de olmayabileceği bilinmektedir. Bu durumda en azından bazı olgularda tanıda kuşku oluşabilir. Kuşku ortadan kaldırmak ve ortak tanı ölçütleri oluşturmak üzere yapılan girişimler 2010 yılında sonuçlanmıştı. 2010 yılında TM konusunda deneyimli, İngiltere, ABD, Hindistan, Vietnam, Endonezya gibi dünyanın çeşitli ülkelerinden gelen 41 uzman (nöroloji uzmanları, enfeksiyon hastalıkları uzmanları, beyin cerrahisi uzmanları, mikrobiyoloji ve immünoloji uzmanları) bir araya gelerek klinik çalışmalara alınacak hastalarda kullanılacak TM tanı kriterlerini önerdiler (6). Bu tanı kriterlerine göre olgular 4 kriterden puan almaktadırlar:

- 1- Klinik kriterler (maksimum 6 puan)
- 2- BOS (maksimum 4 puan)
- 3- Serebral görüntüleme (maksimum 6 puan)
- 4- SSS dışında tüberküloz varlığı (maksimum 4 puan)

Olguların bu kriterler açısından değerlendirilmesi için başvuru sırasında Tablo 1'de yer alan klinik giriş kriterlerinden en az birisi olmalıdır ve ayırıcı tanının yapılmış olması gerekir. Sonuç olarak hastalar kesin TM, muhtemel TM, olası TM ve TM değil şeklinde 4 tanıdan birini alırlar. Kesin TM tanısı için tüberküloz basilinin kültür, direkt mikroskopik bakı, PCR ya da ELISA IgM yöntemi ile SSS'de varlığının gösterilmesi gerekir. Muhtemel TM tanısı için klinik giriş kriterlerinden birisi ve görüntüleme yapıldıysa en az 12 puan, görüntüleme yapılmadıysa en az 10 puan gereklidir. Olası TM tanısı için klinik giriş kriterlerinden birisi ve görüntüleme yapıldıysa 6-11 puan, yapılmadıysa 6-9 puan gereklidir. Bu kriterleri karşılamayan olgular ise TM değil tanısını alırlar. Olguların puan aldığı 4 farklı kriter Tablo 2-5'te sunulmuştur.

Tablo 1. Klinik giriş kriterleri

Baş ağrısı
İrritabilite
Kusma
Ateş
Ense sertliği
Nöbet
Fokal nörolojik defisit
Bilinç bozukluğu

Tablo 2. Klinik kriterler (maksimum 6 puan)

	1. olgu	2. olgu
Semptomların süresi >5 gün (4 puan)	4 puan	4 puan
Sistemik semptomlardan birisi (2 puan)	2 puan	-
Pulmoner tüberküloz olgusu ile son		
1 yıl içinde yakın temas veya PPD (+) (2 puan)	-	-
Fokal nörolojik defisit (1 puan)	1 puan	-
Kraniyal sinir felci (1 puan)	-	-
Bilinç bozukluğu (1 puan)	-	1 puan
Toplam puan	6 puan	5 puan

Tablo 3. BOS kriterleri (maksimum 4 puan)

	1. olgu	2. olgu
BOS bulanıklılığının olmaması (1 puan)	1 puan	-
Hücre sayısı 10-500/ml (1 puan)	1 puan	1 puan
Lenfosit hakimiyeti (>%50) (1 puan)	1 puan	1 puan
Protein >1 gr/dl (1 puan)	-	-
BOS glikozu/serum glikozu 0,5'ten küçük (1 puan)	1 puan	1 puan
Toplam puan	4 puan	3 puan

Tablo 4. Görüntüleme kriterleri (maksimum 6 puan)

	1. olgu	2. olgu
Hidrocefali (1 puan)	-	-
Bazal meninklerde kontrastlanma (2 puan)	2 puan	-
Tüberküloz (2 puan)	-	-
İnfarkt (1 puan)	-	1 puan
Kontrastsız BT'de bazal sisternalarda hiperdensite (2 puan)	-	-
Toplam puan	2 puan	1 puan

Tablo 5. SSS dışında tüberküloz varlığının gösterilmesi (maksimum 4 puan)

	1. olgu	2. olgu
Aktif tüberküloz ile uyumlu akciğer grafisi (2 puan)	-	-
SSS dışında tüberküloz varlığını destekleyen BT/MRG/USG bulgusu (2 puan)	-	-
SSS dışında başka bir dokuda tüberküloz basilinin üretilmesi (4 puan)	-	-
SSS dışında başka bir dokuda PCR pozitifliği (4 puan)	-	-
Toplam puan	0 puan	0 puan

Birinci olgumuzda SSS'de tüberküloz basili varlığını gösterememiştik ancak toplam 12 puan aldığı için (Tablo 2, 3, 4, 5) muhtemel TM tanısı aldı. İkinci olgumuz ise toplam 9 puan almasına rağmen (Tablo 2, 3, 4, 5) kültür ve PCR'ı pozitif olması nedeniyle kesin TM tanısı aldı.

Tüberküloz Menenjitisi tedavisi iki evreye ayrılır. İlk evre yoğun başlangıç tedavisidir. Bu evrede 2 ay boyunca şu ilaçlar kullanılır: İsoniazid (4-6 mg/kg; maksimum 300 mg), rifampisin (8-12 mg/kg; maksimum 600 mg), pirazinamid (20-30 mg/kg; maksimum 1600 mg), streptomisin (12-18 mg/kg; maksimum 1000 mg). Daha sonra en az 4 ay süren, izoniazid (4-6 mg/kg; maksimum 300 mg) ve rifampisinden (8-12 mg/kg; maksimum 600 mg) oluşan idame tedavisine geçilir (4). Yetişkin hastalarda tedaviye kortikosteroid eklenmesi mortaliteyi azaltır (4).

Tüberküloz menenjitisi tanısı ile izlenmiş olan bu iki olguyu sunarak günlük nöroloji pratiğinde tüberküloz menenjitisi farkındalığını artırmak istedik. Yine bu iki olgu vesilesiyle tüberküloz menenjitisi olgularına daha kolay tanı konulmasını sağlayacak 2010 yılında yayınlanmış tanı kriterlerini tartıştık.

Kaynaklar

1. Be NA, Kim KS, Bishai WR, Jain SK. Pathogenesis of central nervous system tuberculosis. *Curr Mol Med* 2009;9:94-9.
2. Thwaites GE, Schoeman JF. Update on tuberculosis of the central nervous system: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Clin Chest Med* 2009;30:745-54.
3. Christensen ASH, Andersen HB, Thomsen V, Andersen PH, Johansen IS. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BMC Infect Dis* 2011;11:47.
4. Garg RV. Tuberculous meningitis. *Acta Neurol Scand* 2010;122:75-90.
5. Thwaites GE, Tran TH. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol*. 2005;4:160-70.
6. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, Török ME, Misra UK, Prasad K, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010;10:803-12.