

Yaygın İntrakranyal Tüberkülozu Olan Tüberküloz Menenjitli Olguda Tekrarlayan Paradoksik Reaksiyon

Recurrent Paradoxical Reaction in a Patient with Tuberculous Meningitis and Intracranial Tuberculomas

Kadriye KART YAŞAR,¹ Filiz PEHLİVANOĞLU,¹ Emine Rahşan İNCE,¹
Bedriye Nur AYRANCIOĞLU,² Gönül ŞENGÖZ¹

ÖZET

Tüberküloz menenjit (TBM) tüberkülozun az görülen ancak, en ciddi seyirli formudur. TBM'nin en sık intrakranyal bulgusu tüberkülozdur. Tüberküloz için pozitif aile öyküsü ve eşlik eden miliyer akciğer tüberkülozu olan TBM'li 23 yaşındaki kadın olguda, yaygın intrakranyal tüberküloz ve gözde korioretinit odakları "Rich nodülleri" mevcuttu. Anti-tüberküloz tedavisinin 1., 2. ve 4. aylarında tedaviye rağmen mevcut tüberkülozlarda ve ödemde progresyon ve yeni gelişen tüberkülozlar saptandı, tekrarlayan paradoksik reaksiyon olarak değerlendirildi. Steroid tedavisi ile tüberküloz boyutları ve çevresindeki ödem geriledi. TBM'li olgularda tedavi altında ortaya çıkabilen paradoksik reaksiyonu gözden kaçırmamak için hastaların belirli aralıklarla klinik ve radyolojik olarak takip edilmeleri önemlidir.

Anahtar sözcükler: Paradoksik reaksiyon; tüberküloz; tüberküloz menenjit; tüberküloz.

SUMMARY

Tuberculous meningitis (TBM) is a rare but the most severe form of tuberculosis (TB). Tuberculoma is the most common intracranial finding in TBM. A 23-year-old female with a family history for TB and miliary TB and TBM presented with multiple intracranial tuberculomas and chorioretinitis "Rich foci" in eyes. The progression of the old tuberculomas and edema and presence of new tuberculomas during antituberculous treatment in months 1, 2 and 4 were evaluated as recurrent paradoxical reaction. The size of tuberculomas and edema regressed with prolonged steroid treatment. Clinical and radiological follow-up of patients with TBM is important to predict paradoxical reaction.

Key words: Paradoxical reaction; tuberculoma; tuberculous meningitis; tuberculosis.

GİRİŞ

Tüberküloz menenjit (TBM), tüberkülozun az görülen ancak en ciddi seyirli klinik formudur. Kafa travması, alkolizm, gebelik ve hücrel immünitenin baskılandığı durumlar TBM'ye predispozisyon oluşturur.^[1] İntrakranyal tüberkülozlar, merkezi sinir sistemi tüberkülozunun menenjitte beraber en sık formu olup büyüklüklerine göre kitle etkisi, fokal nörolojik defisit, epilepsi nöbeti veya kafa içi basınç artışına bağlı bulgulara neden olurlar.

TBM'de antitüberküloz tedavi sırasında, hastada klinik kötüleşme olabilir veya radyolojik olarak eski tüberkülozlarda büyüme ya da yeni lezyonlar görülebilir. Paradoksik reaksiyon (PR) olarak adlandırılan ve tedaviden en az iki hafta sonra ortaya çıkabilen bu tablonun immün sistemin düzelmesi nedeniyle geliştiği düşünülmektedir.^[2] Sıklıkla HIV enfeksiyonlu olgularda gözlenen PR, HIV negatif olgularda %5'ten az görülür.^[3]

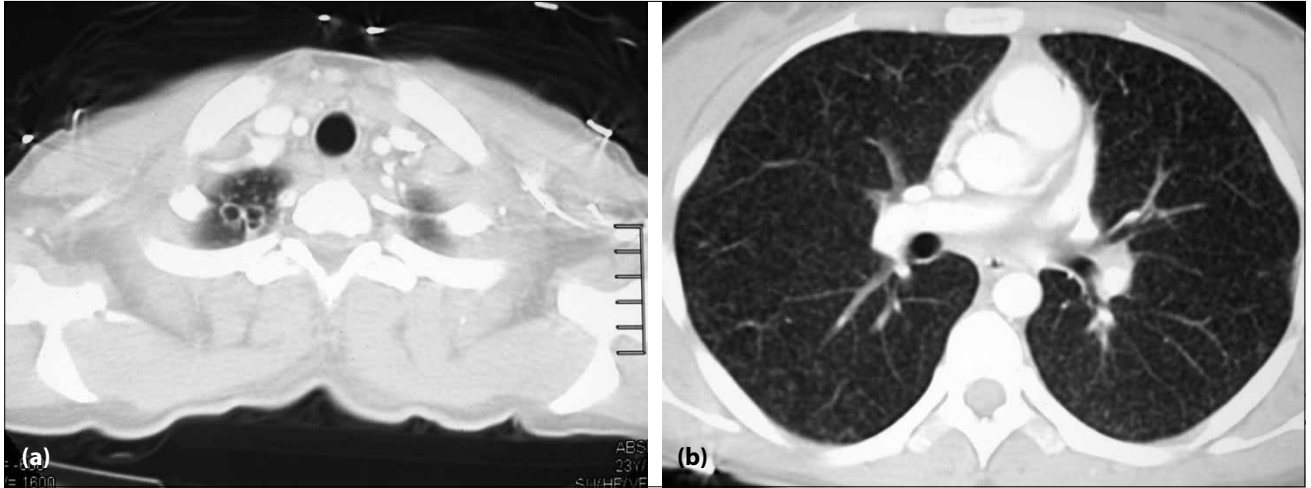
Yaygın, birleşmeye meyilli kranyal tüberküloz-

Geliş tarihi (Submitted): 12.11.2010 Kabul tarihi (Accepted): 25.02.2011

34. Türk Mikrobiyoloji Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur (7-11 Kasım 2010, GİRNE, KKTC).

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ¹Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, ²Göz Hastalıkları Kliniği, İstanbul

İletişim (Correspondence): Dr. Kadriye Kart Yaşar. e-posta (e-mail): kadriyeyasar@hasekihastanesi.gov.tr



Şekil 1. (a) Toraks BT'de sağ akciğer apikal segmentteki multiple kaviter lezyonlar. **(b)** Yüksek çözünürlüklü BT'de diffüz miliyer tutulum paterni.

ları ve gözde Rich nodülleri olan, tedavi altında tekrarlayan PR gözlenen tüberküloz menenjitli olgu ile TBM'de tedavi altında gözlenebilen bu immünolojik tabloya dikkat çekilmek istenmiştir.

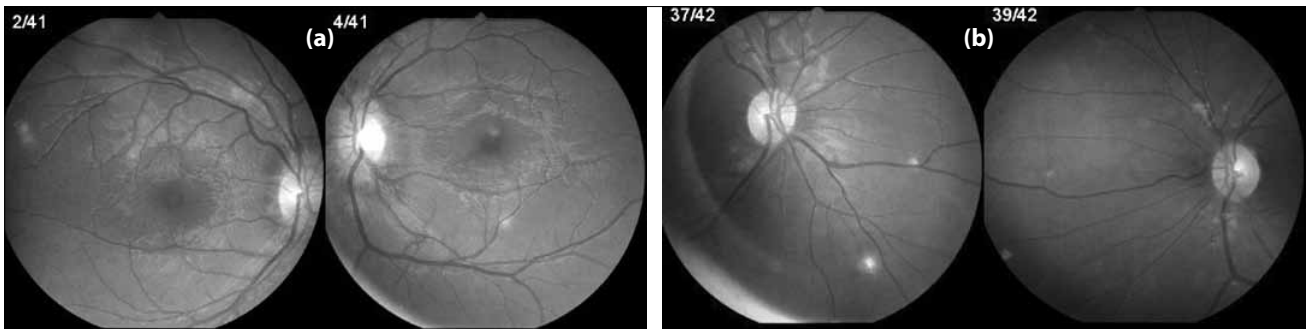
OLGU SUNUMU

Ateş, baş ağrısı, öksürük, bayılma, sağ el ve ayakta uyuşma şikayetleri ile kliniğimize başvuran 23 yaşındaki kadın hasta; özgeçmişinde on ay önce geçirilmiş plörezi, sekiz ay önce kafa travması ve tüberküloza (TB) ait aile içi yakın temas öyküsü nedeniyle merkezi sinir sistemi tüberkülozu düşünülerek kliniğimize yatırıldı.

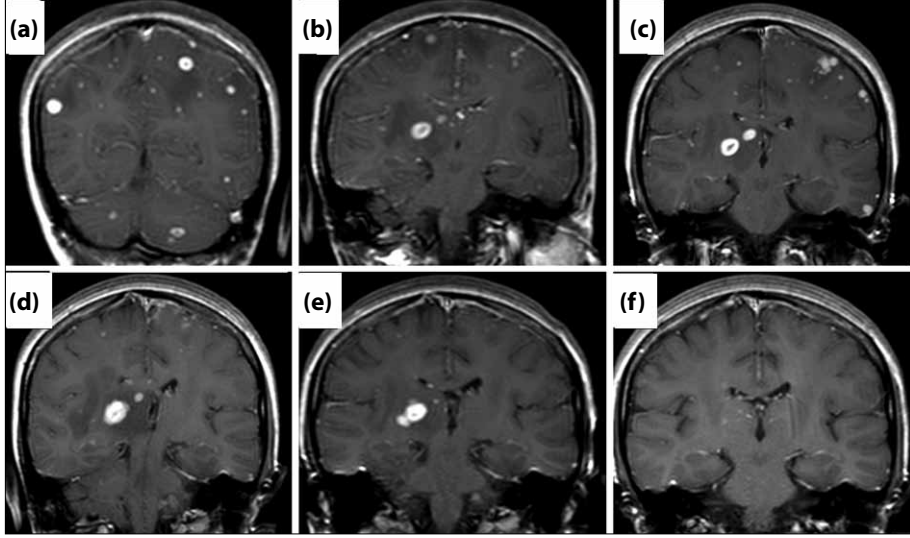
Hastanın fizik muayenesinde, 38.3°C ateş ve vücudun sağ tarafında hipoestezi; tetkiklerinde ise CRP (61 mg/l) ve eritrosit sedimentasyon hızında (53 mm/sa.) artış dışında bir özellik yoktu. Çekilen PA ak-

ciğer grafisinde miliyer patern gözlenen hastanın toraks BT'sinde sağ akciğer apekte 1 cm çapında kaviter lezyon ve her iki akciğerde yaygın mikronodüler parankim tutulumu saptandı (Şekil 1).

Kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde, posterior fossada, sol parietal ve frontal bölgelerde birleşme eğilimi gösteren multipl tüberkülomlar ve etrafında vazojenik ödem görülen hastaya, evre II TBM ön tanısıyla dörtlü antitüberküloz, antiödem ve anti epileptik tedavi başlandı. Etrafi ödemli ve posterior fossaya yerleşimli multipl tüberkülomları nedeniyle hastaya lomber ponksiyon yapılamadı. Quantiferon TB gold testi (Celastis®, Avustralya) pozitif bulunan hastamızın yapılan göz dibi incelemesinde her iki gözde yaygın nodüler korioretinit odakları (Rich nodülleri) saptandı (Şekil 2).



Şekil 2. (a) Göz dibi incelemesinde retinada saptanan tüberküloz korioretinit odakları, "Rich nodülleri". **(b)** Tedavinin 4. ayında atrofik tüberküloz korioretinit skarları.



Şekil 3. (a) Başvuru sırasında kranyal MRG incelemede posterior fossada yerleşimli ve birleşme eğilimi gösteren multipl tüberkülomlar. (b-d) T1W kontrastlı koronal kesitlerde, tedavinin 1., 2. ve 4. ayın sonunda tekrarlayan PR'ye bağlı tüberkülomların boyutlarında büyüme. (e-f) Beşinci ve 7. ayın sonunda kranyal tüberkülomlarda saptanan regresyon.

Genel durumu düzelen ve tedavinin 20. gününde poliklinik takibine alınan hastada, iki hafta sonra antiepileptik tedaviye rağmen jeneralize tonik klonik nöbet gelişti. Yeniden yatırılan ve antiepileptik tedavisi değiştirilen hastada çekilen kontrol kranyal MRG'de yeni ortaya çıkan tüberkülomlar yanında, sağ talamus ve sağ oksipitaldeki tüberkülomlarda büyüme ve etrafındaki ödemde progresyon saptandı. Steroid tedavisinin sekiz hafta verilip azaltıldığı hastada, antitüberküloz tedaviye (ATT) rağmen 2. ve 4. aylarda da kranyal tüberkülomlarda ve ödemde progresyon gelişmesi, nöroradyolog tarafından tekrarlayan PR olarak değerlendirildi. Yüksek doz sistemik steroid tedavisi sekizinci haftanın sonunda kesilmeden devam edilen hastanın, klinik tablosu ile tüberkülomların boyutları ve çevresindeki ödem geriledi (Şekil 3).

TARTIŞMA

TBM, tüberkülozun sık görüldüğü toplumlarda erişkinlerde miliyer formuna paralel olarak ortaya çıkar. Hastamızda genç olmasına rağmen BCG skarının olmaması, TB'ye ait aile içi yakın temas öyküsünün bulunması, akciğer görüntülemelerinde miliyer görünüm ve sağ akciğer apeksindeki kaviter lezyon nedeniyle miliyer akciğer TB ve TBM düşünüldü.

TBM tanısında altın standart, beyin omurilik sıvısında (BOS) aside dirençli bakteri (ARB) gösterilmesi veya BOS'ta *M. tuberculosis*'in üretilmesidir ancak, ülkemizden yapılan yayınlarda bu oran %50'nin altındadır.^[4-6] Tüm dünyada TBM ile ilgili klinisyenlerin tanıya yardımcı olması için kullandığı kılavuzlarda kabul görmüş ölçütler vardır.^[7] Etkenin gösterilemediği ve tablonun ciddi olduğu olgularda, eşlik eden akciğer tüberkülozu, aile öyküsü veya aktif TB'li olguyla yakın temas, hatta ATT'ye cevap gibi ölçütler dikkate alınır. Posterior fossaya yerleşimli ve etrafı ödemli multipl tüberkülomları nedeniyle hastaya lomber ponksiyon yapılamadı. Ancak menenjit kliniği olan hastada multipl intrakranyal tüberkülomların varlığı, miliyer TB ve pozitif aile öyküsü, her iki gözde Rich nodülleri ve Quantiferon TB pozitifliği TBM tanısını desteklemiştir.

Ülkemiz gibi tüberküloz insidansının yüksek olduğu bölgelerde TBM'li hastalar sıklıkla, düşük sosyoekonomik düzey ve kalabalık yaşam koşullarına sahiptir.^[8] Bu tür şartlara sahip kişilerde olgumuzda olduğu gibi travma öyküsü, diyabet veya immünsupresyona yol açacak herhangi bir durum varlığında TBM gelişimi gözlenebilir ve hatta bu tür altta yatan hastalıklar prognozu belirleyebilir.^[9] Aktif TB'li ile

temas öyküsü bulunan ve kalabalık yaşam koşullarına sahip olgumuzda da, sekiz ay önceki kafa travması öyküsü TBM gelişimini tetiklemiş olabilir.

TBM'ye spesifik bir bulgu olan serebral tüberkülomlar, sıklıkla çevresinde ödem ve kontrast tutulumu olan, makroskopik olarak sınırları belirgin, sıklıkla boyutları 1 cm'den küçük, gri ve sert nodüller olup mikrobiyolojik incelemede içlerinde aside dirençli basil içerebilir.^[10] Kranyal MRG'de sıklıkla etrafı beyaz, ortası kazeifikasyona bağlı olarak gri renkte ve genellikle solid halka şeklinde görülür.^[11] Olgumuzun kranyal görüntülemelerinde posterior fossada, sol parietal ve frontal bölgelerde dağınık yerleşimli, çevresel halka tarzında nodüler kontrast tutulumu olan ve lezyon merkezinde kazeifikasyon nekrozu ile uyumlu hipodens görünüme sahip; birleşmeye meyilli, kimisi multilobüler ve etrafı ödemli multipl tüberkülomlar mevcuttu. Ayırıcı tanıda intrakranyal malignite ve diğer enfeksiyonlar düşünülse de, miliyer TB ve kavite varlığı, ATT ile genel durumunun düzelmesi ilk tanıda ısrarcı olmamıza neden oldu. Poliklinik takibine alınan ancak, steroid tedavisinin azaltıldığı dönemde klinik kötüleşmenin eşlik ettiği tüberkülomlar boyutlarında büyümeyle yeni tüberkülomların ortaya çıktığı olgumuzda, PR düşünülür ve azaltılmakta olan steroidin dozu arttırıldı. Tedavi sırasında nadiren ortaya çıkabilen bu tablo bazen ilaç direnci ya da relapsla karıştırılabilir, hatta tanıda kuşkulara bile yol açabilir. Bu nedenle PR şüphesi olduğunda, tedavi uyumsuzluğu, ilaç direnci, hastalığın progresyonu ve sekonder sebepler mutlaka ekarte edilmelidir.^[12]

Olgumuz ilaçlarını düzenli olarak kullandığından, tedavi uyumsuzluğu düşünülmedi. Ancak hastaneye başvuru sırasında ayırıcı tanıda düşünülen malignite veya diğer enfeksiyonlar yeniden gözden geçirildi. Bu sırada olgunun genel durumu nedeniyle mevcut tedaviye devam edildi ve klinik düzelme saptandı. Tüberkülozlu olgularda, yetersiz tedaviden kaynaklanmayan bu tablonun immün sistemin düzelmesiyle, ATT ile ölen basillerin toksinlerinin lenfosit ve makrofajları aktive etmesine bağlı Tip 4 hipersensitivite reaksiyonu neticesi ortaya çıktığı düşünülmektedir.^[2,13] Ek olarak, Hejazi ve ark.'nın^[10] 1997'de o zamana dek dünyada rapor edilen 34 paradoksik reak-

siyonlu olguyu irdeledikleri çalışmada, tüberkülomdaki büyüme; "lokal perilezyoner sekonder granüloamatöz vaskülitin" de katkısı olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada, damar duvarındaki intimal kalınlaşma ve lümende daralmaya bağlı olarak antitüberkülostatik ilaçların lezyona penetrasyonunda azalmanın da bu reaksiyonda etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aktif TB, geç hipersensitiviteyi baskılayıp anerjiye neden olabilir ve hastalık kontrol altına alınıp immünsupresyon ortadan kalktığında artan geç tip hipersensitivite, bakteri bulunan bölgelerde enflamasyona yol açar. Eğer bu aktivasyon beyinde olursa yeni tüberkülomlar ortaya çıkabilir veya var olanlar büyüebilir.^[14] Yine de bu olayın neden sadece bazı olgularda ortaya çıktığı net olarak bilinmemektedir. Hastamızda ATT'nin iki ve dördüncü ayında özellikle standart steroid dozunun tedricen azaltıldığı dönemde, benzer şikayetlerle beraber sağ talamustaki tüberkülomlar boyutu ve etrafındaki ödemde artış saptanması nöroradyolog tarafından tekrarlayan PR olarak yorumlandı. Yüksek ve daha uzun süre steroid tedavisi planlanan olgumuzda, beşinci aydan sonra anlamlı klinik düzelme yanında, tüberkülomların sayısında azalma, talamustaki lezyon boyutunda 1 cm'e varan küçülme ve etrafındaki ödemde gerileme saptandı. Hastamız 12 ay olarak planlanan tedavisinin sekizinci ayında olup, sekelsiz tam iyileşme elde edilmiştir.

TBM, tüberkülozun en ciddi seyirli ve en ölümcül formudur. Hastalarda etkili tedaviye rağmen, kliniğin ve kranyal tüberkülomlarının ilerleyebildiği paradoksik reaksiyon görülebilir ve bu durumun ortaya çıkışı TBM tanısının sorgulanması ve gereksiz tedavi değişikliklerine neden olabilir. Tanıdan emin olduğunda TBM'li olgularda paradoksik reaksiyonun olabileceği ve steroid tedavisine mükemmel cevap vereceği her zaman akılda tutulmalıdır. Bu nedenle TBM'li olguların belirli aralıklarla klinik olarak ve kranyal MRG ile takip edilmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kaptan F. Tüberküloz menenjit. *İnfeksiyon Dergisi* 2005;19:129-38.
2. Cheng VC, Ho PL, Lee RA, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:803-9.

3. Park JA, Park SS, Park SE. A paradoxical reaction during antituberculosis therapy for congenital tuberculosis. *Int J Infect Dis* 2009;13:e279-81.
4. Şengöz G, Kart Yaşar K, Yıldırım F ve ark. Seksen iki tüberküloz menenjitli olgunun değerlendirilmesi. *Tüberküloz ve Toraks* 2005;53:50-6.
5. Avcı M, Özgenç O, Arı A ve ark. Tüberküloz menenjit olgularının değerlendirilmesi. *İnfeksiyon Dergisi* 2007;21:117-22.
6. Hosoglu S, Ayaz C, Geyik MF, et al. Tuberculous meningitis in adults: an eleven-year review *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:553-7.
7. Marais S, Thwaites G, Schoeman JF, et al. Tuberculous meningitis: a uniform case definition for use in clinical research. *Lancet Infect Dis* 2010;10(11):803-12. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70138-9.
8. Arinc S, Arinc B, Yıldız E, et al. Evaluation the socioeconomic features of patients with tuberculosis. *Klinik Derg* 2002;15:82-4.
9. Yasar KK, Pehlivanoglu F, Sengoz G. Predictors of mortality in tuberculous meningitis: a multivariate analysis of 160 cases. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1330-5.
10. Hejazi N, Hassler W. Multiple intracranial tuberculomas with atypical response to tuberculostatic chemotherapy: literature review and a case report. *Infection* 1997;25:233-9.
11. Sonmez G, Ozturk E, Sildiroglu HO, et al. MRI findings of intracranial tuberculomas. *Clin Imaging* 2008;32:88-92.
12. Bloch S, Wickremasinghe M, Wright A, et al. Paradoxical reactions in non-HIV tuberculosis presenting as endobronchial obstruction. *Eur Respir Rev* 2009;18:295-9.
13. Afghani B, Lieberman JM. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994;19:1092-9.
14. Taşan Y, Yüksekol I, Ozkan M, et al. Symptomatic intracranial tuberculoma revealed when the patient receiving therapy for miliary tuberculosis: a case report. *Tuberk Toraks* 2003;51:298-302.