

Hemiparezi ile Başvuran Bir Gebede Tüberküloz Menenjit

Tuberculous Meningitis in a Pregnant Woman Presented with Hemiparesis: Case Report

Şehnaz ARICI,^a
Nazlı Gamze BÜLBÜL,^a
Behiye ÖZER^a

^aNöroloji Kliniği,
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi,
İzmir

Geliş Tarihi/Received: 29.12.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 04.07.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:
Nazlı Gamze BÜLBÜL
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi
Nöroloji Kliniği, İzmir,
TÜRKİYE/TURKEY
nazligamze83@hotmail.com

ÖZET Tüberküloz tüm organ ve dokuları tutabilir. Tutulan organa göre çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Akciğer dışı tüberküloz vakalarının yaklaşık %10-15 gibi bir oranını oluştursa da, morbidite ve mortalitesi oldukça yüksektir. Mortalitenin bu denli yüksek olması, daha çok tanı ve tedavideki gecikmeden kaynaklanmaktadır. Tüberküloz menenjit sıklıkla halsizlik, ateş, baş ağrısı ile başlayıp, ilerleyen dönemlerde konfüzyon, kraniyal sinir felçleri, hemiparezi ya da hemipleji ile karşımıza çıkabilir. Burada, 29 haftalık in vitro fertilizasyon gebeliği takiben ortaya çıkan ve klinik olarak baş ağrısı ve hemiparezi ile bulgu veren bir tüberküloz menenjit olgusunu, ortaya çıkış semptomlarının erken dönemde gelişen parezi olması sebebiyle nadir olması ve gebe bir hastada tüberküloz menenjitin tanı ve klinik yönetimin zorluğundan dolayı literatür tartışması ile birlikte sunmak istedik.

Anahtar Kelimeler: Parezi; gebelik; tüberküloz, meningeal

ABSTRACT Tuberculosis can affect all the organs and tissues. It can occur with many kinds of clinical situations according to the affected organ. The mortality and morbidity are very high, however, it causes 10-15% of extrapulmoner tuberculosis. The mortality is so high because of diagnostic delay. At first, tuberculous meningitis present with fatigue, fever, headache and later, confusion, cranial nerve palsies, hemiparesis or hemiplegia can be seen. Here, a pregnant woman at 29 weeks' of gestation after invitro fertilitation, having only headache and hemiparesis and diagnosed with tuberculous meningitis is presented. We wanted to present this case with the literature due to the rare initial symptoms like paresis and the difficulty of diagnosis and clinical management of tuberculous meningitis in a pregnant.

Key Words: Paresis; pregnancy; tuberculosis, meningeal

Türkiye Klinikleri J Neur 2013;8(3):97-101

Tüberküloz menenjit, akciğer dışı tüberküloz vakalarının yaklaşık %10-15'ini oluşturmaktadır. Görülme oranı diğer akciğer dışı tüberkülozlara göre yüksek olmasa da, mortalite ve morbiditesi oldukça yüksek seyretmektedir.¹⁻³ Mortalitenin yüksek seyretmesi daha çok tanı ve tedavinin gecikmesinden kaynaklanmaktadır.⁴ Hastalığın seyrinde çok çeşitli klinik belirti ve bulgular görülebilir. Kraniyal sinir felçleri, hemiparezi ve hemipleji, sıklıkla geç evrelerde görülen bulgulardır.⁵⁻⁷ Olgumuz, hemiparezi ile klinik bulgu vermesi nedeniyle tanının güç olması, ancak klinik ve laboratuvar bulguları ile beraber değerlendirildiğinde tüberküloz me-

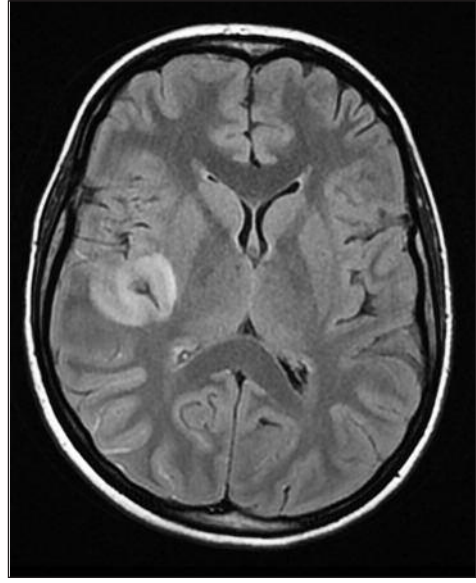
nenjit tanısı alması ve gebe olması sebebiyle tanı ve tedavi yönetiminin öneminin vurgulanması açısından tartışmaya değer bulunmuştur.

OLGU SUNUMU

Yirmi üç yaşında kadın, in-vitro fertilizasyon gebeliğinin 29. haftasında kliniğimize baş ağrısı, ağızda kayma, sol yan güçsüzlüğü nedeniyle başvurdu. Nörolojik muayenesinde bilinci açık, koopere, oryante idi. Kranial sinir bakısında sol santral fasiyal paralizisi mevcuttu. Motor muayenesinde sol üst ekstremitede 4/5 ve sol alt ekstremitede 4+/5 kas gücü; duyu muayenesinde solda yüzü içine alan hemihipoaljezi mevcuttu. Serebeller testler becerikli idi. Derin tendon refleksleri normaldi, patolojik refleksi yoktu. Rutin kan tetkikleri normaldi. Kranial manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'de sağ temporal lobda insular korteks komşuluğunda subkortikal yerleşimli akut infarkt lehine sinyal artışı mevcuttu (Resim 1, 2). Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde de benzer bulgular saptandı. Manyetik rezonans venografisi normaldi. Genç inme nedenleri yönünden yapılan ekokardiyografide ikinci derece mitral yetmezliği saptandı. Ek olarak ANA, anti-dsDNA, Protein C, S, AT III, Lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikor, APC

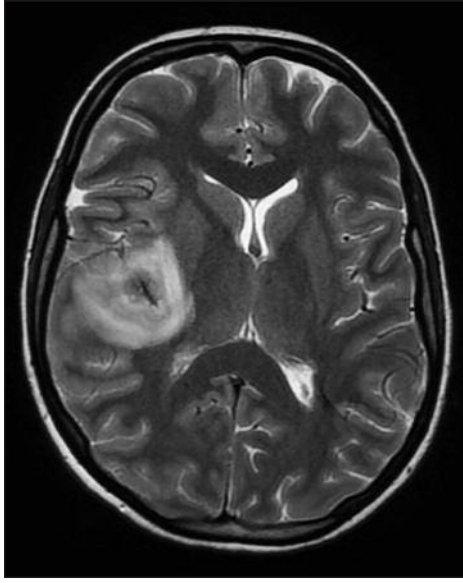


RESİM 1: Kranial manyetik rezonans görüntüleme T2 aksiyal kesitte sağ temporal lobda insular korteks komşuluğunda subkortikal yerleşimli akut infarkt lehine sinyal artışı görülmektedir.

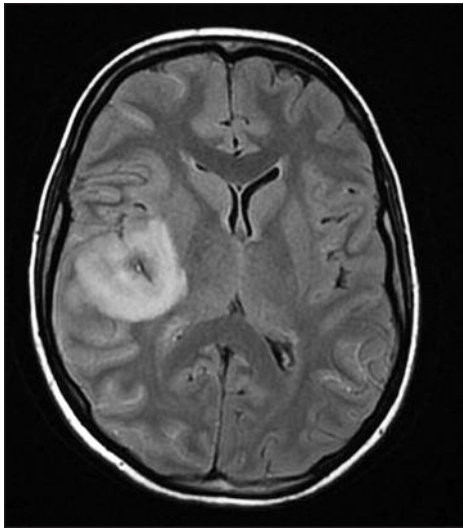


RESİM 2: Kranial manyetik rezonans görüntüleme T2 flair kesitte sağ temporal lobda insular korteks komşuluğunda subkortikal yerleşimli lezyon görülmektedir.

rezistansı, MTHFR gen mutasyonu, homosistein düzeyi, TORCH, ELİSA paneli istendi. Anlamlı patoloji saptanmadı. Obstetrik ultrasonografide 28-29 haftalık canlı fetüs izlendi. Klinik izleminde bilinç bulanıklığı, ateş yüksekliği ve takiben jeneralize nöbeti olması ve ense sertliği eklenmesi üzerine hastaya meningoensefalit ön tanısıyla lomber ponksiyon yapıldı ve ampirik tedavi olarak Seftriakson 4 g/gün başlandı. Lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı (BOS) berraktı ve mm^3 'te 90 lökosit görüldü ancak eritrosit görülmedi. BOS biyokimyasında glukoz: 28 mg/dL (70-105) (eş zamanlı kan şekeri 100 mg/dL), protein: 128 mg/dL (15-40), sodyum: 131 mmol/L (130-150) ve klor: 120 mmol/L (118-132) olarak saptandı. BOS serolojisinde VDRL ve brusella negatif olarak sonuçlandı. BOS kültüründe üreme olmadı. İntaniye kliniğine konsülte edildi. Tedaviye asiklovir eklenmesi ve lomber ponksiyonun tekrarlanması önerildi. Kontrol kranial MRG yapıldı ve sağ silvian fissür düzeyinde periinsüler kortekste bulunan lezyonun boyutlarında bir önceki lezyona oranla büyüme saptandı (Resim 3, 4). Yatışının beşinci gününde yapılan ikinci lomber ponksiyonda BOS direkt bakıda mm^3 'te 250 lökosit, 140 eritrosit saptandı. BOS'ta glukoz: 12 mg/dl (70-105) (eş zamanlı kan şekeri 90), protein: 260 mg/dL (15-40), sodyum: 139



RESİM 3: Kranial manyetik rezonans T2 aksiyal kesitte sağ sylvian fissür düzeyinde perinsüler kortekste çevresinde vazojenik ödem bulunan, kortikal sulklara doğru ilerleyen hiperintens lezyon görülmektedir.



RESİM 4: Kranial manyetik rezonans T2 flair kesitte, sağ sylvian fissür düzeyinde , etrafında vazojenik ödem bulunan lezyon görülmektedir.

mmol/L (130-150), klor: 119 mmol/L (118-132) saptandı. Hastada tüm bu bulgularla tüberküloz menenjit düşünülerek dörtlü antitüberküloz tedavi izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 2 g/gün, pirazinamid 1500 mg/gün, etambutol 1500 mg/gün başlandı. Riskli gebelik nedeniyle erken doğum tehdidi olan hasta kadın doğum tarafından üniversite hastanesine sevk edildi. Sezaryen ile doğum yapan hastanın klinik ve nörolojik muayene bul-

gularında belirgin düzelme olduğu, antitüberküloz tedaviye devam edildiği ve belirgin yanıt alındığı öğrenildi. Hastanemizde ilk yapılan lomber ponksiyondan gönderilen kültür altı hafta sonra sonuçlandı. BOS kültüründe *Mycobacterium tuberculosis* kompleks üremesi olduğu şeklinde raporlandı. Hasta üç ay sonraki kontrolde görüldüğünde ek yakınması ve nörolojik bulgusu yoktu ve verilen tedaviyi almaya devam ediyordu .

TARTIŞMA

Tüberküloz, eski çağlardan beri insanlığı etkileyen bir hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. *M. tuberculosis*'in 1882'de Robert Koch tarafından tanımlanmasından önce, tüberküloz menenjit, 1762'de Robert Whytt tarafından, çocuklarda hidrosefali gelişimine yol açan bir klinik durum olarak tanımlanmıştır. Tüberküloz menenjit, akciğer dışı tüberküloz vakalarının yaklaşık %10-15 gibi bir oranını oluştursa da, mortalitesi ve morbiditesi oldukça yüksek seyretmektedir.¹⁻³ Mortalitenin bu kadar yüksek olması, sıklıkla tanı ve tedavideki gecikmeden kaynaklanmaktadır.⁴ Tüberküloz menenjit genellikle primer enfeksiyonun bir komplikasyonudur. Klinik ve patolojik olarak menenjitten ziyade meningoensefalit olarak tanımlanır. Her yaşta görülebilirse de, en sık 25-45 yaşlar arasında görülür.⁸⁻¹¹

İmmünsüpresyon, HIV enfeksiyonu, steroid kullanımı, kronik böbrek yetmezliği, alkolizm ve gebelik, akciğer dışı tüberküloz gelişiminde başlıca risk faktörlerini oluşturmaktadır.^{8,12-14} Bakteriyemi ya da akciğer dışı tüberküloz odağının rüptürü, artmış basiller replikasyona neden olmakta ve buna bağlı olarak IL-8, TNF-alfa, IFN gama, IL-10 gibi proinflatuar sitokinlerin ve polimorfonükleer lökosit düzeylerinin artmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak serebral ödem, artmış kafa içi basıncı, menenjit, vaskülit ve ensefalit ortaya çıkabilmektedir.¹⁵

Gebelikte hücrel immünitenin baskılandığı bilinmektedir. Hücrel immünitenin oluşmasında ve devamında rol oynayan lenfosit ve makrofajların sentezi, aktivasyonu, fonksiyon değişiklikleri; gebelik hormonları ve gebelikte seviyeleri değişen diğer serum faktörlerinden etkilenmektedir. *M. tuberculosis* gibi hücre içi patojenler, gebelik gibi

hücrel immünitenin baskılandığı durumlarda kolayca üreyebilmekte ve ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir.¹⁶

Tüberküloz menenjitte oluşan vaskülitin yerleşimi ve uzanımına bağlı olarak çeşitli inme sendromları oluşabilir. Bazal ganglia ve pons giden perforan damarların tutulması hareket bozuklukları oluşturabilir ya da laküner infarktları taklit edebilir. Birden çok lezyon sıktır ve iskemik hasar bölgeleri en sıklıkla bazal ganglia, serebral korteks, pons ve serebellumu tutar.¹⁷ İnflamatuvar sürecin baziler sisteme uzanması BOS dolaşımını ve emilimi bozabilir ve iki-üç haftadan uzun süredir semptomatik olan çoğu vakada komunikan hidrosefaliye yol açar.¹⁸

Tipik olarak hastalık halsizlik, dermansızlık, kişilik değişikliği, aralıklı baş ağrısı ve düşük dereceli ateşten oluşan sinsi bir başlangıçla karakterizedir. Ardından iki-üç hafta içinde meningismus, dirençli baş ağrısı, kusma, konfüzyon, kranial sinir felçleri ve uzun traktus bulgularından oluşan nörolojik belirti ve bulgular gelişir. Hastalığın hızı bu evrede ivmelenebilir; konfüzyon, stupor ve komaya yol açar, nöbetler oluşabilir ve birden çok kranial sinir felçleri ve hemiparezi ya da hemipleji geç evrelerde sıktır. Tüberküloz menenjitin hastaneye başvuru öncesi belirtileri ve başvuru sırasındaki klinik bulguları ile ilgili yapılan bir araştırmaya göre, hemiparezi, başvuru sırasındaki klinik bulgular içinde yaklaşık %4'lük oranda karşımıza çıkmaktadır.^{5-7,19} Olgumuz, hemiparezi ile prezente olması nedeniyle nadir olgulardan biri olarak, tartışmaya değer bulunmuştur.

Tüberküloz menenjitin kesin tanısı BOS'ta aside dirençli basil (ARB) görülmesi ve/veya BOS'tan *M. tuberculosis*'in üretilmesi ile konulmaktadır. Ancak ARB'nin görülmesi her zaman mümkün olmamakta, *M. tuberculosis*'in üretilmesi ise haftalar almaktadır. Bu da tanı ve tedaviyi geciktirmektedir. Bu nedenle, klinik, BOS bulguları ve radyolojik görüntülemenin birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir. Tekerekoğlu ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, tüberküloz menenjitte direkt bakı, kültür ve polimerize zincir reaksiyonu (PZR) pozitiflikleri incelenmiş ve pozitiflik oranları ARB için %14,2, kültür için %14,3 ve PZR için %28,9 olarak bildirilmiştir.⁷

Olgumuzda tüberküloz menenjit tanısı; klinik, radyolojik ve BOS bulguları ışığında düşünülmüş; kültür sonuçları geç çıkacağından ve sonuç olarak, tanı ve tedavinin gecikmesine neden olacağından, ampirik tedavi hemen başlanmıştır.

BOS'un dikkatli incelenmesi çoğu durumda tanının anahtarıdır. Açılış basıncı genellikle yüksektir, sıvı berrak ya da 'buzlu cam' görünümündedir ve kaldığında ince, ağ benzeri bir pıhtı sıklıkla oluşur. Tipik BOS incelemesi artmış protein, düşük glukoz konsantrasyonları ve mononükleer pleositozis gösterir.²⁰

Olgumuzda başvuru esnasında klinik ve radyolojik bulgular birleştirildiğinde tüberküloz menenjit açısından bir kuşku oluşmakla birlikte, daha sonra yapılan lomber ponksiyon ve alınan BOS örneğinin incelenmesi bizi erken tanıya götürmesi ve bu sayede tedavi olanağı sağlaması bakımından oldukça önemlidir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG tüm santal sinir sistemi tüberkülozu formlarının patogenezi, klinik değerlendirmesi ve tedavisiyle ilgili bilgilerimizi büyük ölçüde artırmıştır. BT bazal araknoiditin varlığı ve uzanımını, serebral ödem ve enfarkt varlığını ve hidrosefali varlığını ve seyrini tanımlayabilir.²¹ MRG bazal ganglia, orta beyin ve beyin sapı lezyonlarını tanımlamak için daha çok tercih edilmektedir.^{22,23}

Olgumuzda, gebe ve fetüsün, radyasyonun olası etkilerinden korunması ve parankimin daha duyarlı görüntülenebilmesi amacıyla kranial BT yerine kranial MRG yapılmış ve tanıda oldukça yol gösterici olmuştur.

Tanıda hata ya da gecikme glukoz ve protein konsantrasyonlarında hafif anormallikler ya da nötrofillerin baskın olması gibi atipik BOS bulgularından kaynaklanabilir.²⁴ BOS'un tekrarlayan incelemesi sıklıkla glukoz düzeyinde düşme, protein konsantrasyonunda artma ve mononükleer hücre baskınlığına doğru bir kayma gösterir. Viral menenjitte 150 mg/dL üzerindeki BOS protein konsantrasyonlarının nadiren görüldüğünü akılda tutmak ve her zaman tüberküloz ya da fungal enfeksiyon için şüpheli olmak faydalıdır.²⁵

Sonuç olarak, tüberküloz birçok sistemi tutabilen ve farklı klinik tablolara yol açabilen bir enfeksiyondur. Tüberküloz menenjitinde kesin tanı BOS'ta ARB'nin görülmesi ve/veya BOS kültüründe *M. tuberculosis*'in üretilmesi ile konulsa da, klinik bulgular, BOS bulguları ve nöroradyolojik yöntemlerin birlikte değerlendirilmesi gerek-

tedir. Gebelikte tüm bu bulguların dikkatle değerlendirilmesi ile erken tanı mümkün olmakta ve bu sayede tedaviye hemen başlanabilmektedir ki bu da gebe ve fetüsün mortalite ve morbiditesini azaltması açısından önemli rol oynamaktadır.

Hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

- Bozluolcay M, Pelin Z. Tuberculosis of the central nervous system in Turkey: a retrospective study of 90 adult patients. *Journal of Neurological Sciences* 2003;20(2):120-6.
- Porkert MT, Sotir M, Parrott-Moore P, Blumberg HM. Tuberculous meningitis at a large inner-city medical center. *Am J Med Sci* 1997;313(6):325-31.
- Zuger A. Tuberculosis. In: Scheld WM, Whitley RJ, Marra CM, eds. *Infectious of the Central Nervous System*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.441-59.
- Hosoglu S, Geyik MF, Balık I, Aygen B, Erol S, Aygencel TG, et al. Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2002;6(1):64-70.
- Kennedy DH, Fallon RJ. Tuberculous meningitis. *JAMA* 1979;241(3):264-8.
- Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. *Clin Infect Dis* 1993;17(6):987-94.
- Tekerekoğlu MS, Durmaz R, Günel S. [The value of the method of polymerase chain reaction in the diagnosis of tuberculosis: a four-year comparison of the results]. *Turkish Journal of Infection* 2000;14(4):193-6.
- Doğanay M. [Tuberculous meningitis]. *Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M, editörler. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2002. p.1014-8.
- Fitzgerald D, Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. p.2875-86.
- Sünbül M. Tüberküloz menenjit. In: 21. Yüzyılda Tüberküloz Sempozyumu (11-12 Haziran 2003, Samsun) ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu (13-14 Haziran 2003, Samsun) Kitabı. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Toraks Derneği Samsun Şubesi; 2003. p.115-8.
- Kent SJ, Crowe SM, Yung A, Lucas CR, Mijch AM. Tuberculous meningitis: a 30-year review. *Clin Infect Dis* 1993;17(6):987-94.
- Şengöz G. [Evaluation of eighty-two cases of tuberculous meningitis]. *Tüberk Toraks* 2005;53(1):50-5.
- Şirin Y, Coşunol I. [Hundred and seventy-three cases of extrapulmonary tuberculosis]. *Tüberk Toraks* 2002;50(2):272-7.
- Kennedy DH. Extrapulmonary tuberculosis. In: Ratlidge C, Stanford C, Grange J, eds. *The Biology of the Mycobacteria*. 1st ed. London: Academic Press; 1989. p.245-84.
- Thwaites GE, Chau TT, Stepniwska K, Phu NH, Chuong LV, Sinh DX, et al. Diagnosis of adult tuberculous meningitis by use of clinical and laboratory features. *Lancet* 2002;360(9342):1287-92.
- Weinberg ED. Pregnancy-associated depression of cell-mediated immunity. *Rev Infect Dis* 1984;6(6):814-31.
- Chan KH, Cheung RT, Lee R, Mak W, Ho SL. Cerebral infarcts complicating tuberculous meningitis. *Cerebrovasc Dis* 2005;19(6):391-5.
- Bhargava S, Gupta AK, Tandon PN. Tuberculous meningitis--a CT study. *Br J Radiol* 1982;55(651):189-96.
- Hinman AR. Tuberculous meningitis at Cleveland Metropolitan General Hospital 1959 to 1963. *Am Rev Respir Dis* 1967;95(4):670-3.
- Karandanis D, Shulman JA. Recent survey of infectious meningitis in adults: review of laboratory findings in bacterial, tuberculous, and aseptic meningitis. *South Med J* 1976;69(4):449-57.
- Bernaerts A, Vanhoenacker FM, Parizel PM, Van Goethem JW, Van Altema R, Laridon A, et al. Tuberculosis of the central nervous system: overview of neuroradiological findings. *Eur Radiol* 2003;13(8):1876-90.
- Schoeman J, Hewlett R, Donald P. MR of childhood tuberculous meningitis. *Neuroradiology* 1988;30(6):473-7.
- Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R, Kleinert R, Payer F, Kleinert G, et al. MRI in tuberculous meningoencephalitis: report of four cases and review of the neuroimaging literature. *J Neurol* 1991;238(6):340-4.
- Kocen RS, Parsons M. Neurological complications of tuberculosis: some unusual manifestations. *Q J Med* 1970;39(153):17-30.
- Lepow ML, Coyne N, Thompson LB, Carver DH, Robbins FC. A clinical, epidemiologic and laboratory investigation of aseptic meningitis during the four-year period, 1955-1958. II. The clinical disease and its sequelae. *N Engl J Med* 1962;266:1188-93.