
Miliyer Tüberkülozun Tedavisi Sırasında Ortaya Çıkan Semptomatik İntrakranial Tüberküloma: Bir Olgu Nedeniyle

Yücel TAŞAN*, İsmail YÜKSEKOL*, Metin ÖZKAN*, Kadir HATİPOĞLU*, Hayati BİLGİÇ*, Kudret EKİZ*, Necmettin DEMİRCİ*

* Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Akciğer miliyer tüberkülozu nedeniyle antitüberküloz tedavi görmekte iken, kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografi ile saptanamayan ancak, beyin manyetik rezonans görüntüleme ile gösterilebilen intrakranial multipl tüberkülomalı 20 yaşında erkek olguyu sunuyoruz.

Anahtar Kelimeler: Miliyer tüberküloz, intrakranial tüberküloma, tedavi.

SUMMARY

Symptomatic Intracranial Tuberculoma Revealed When The Patient Receiving Therapy for Miliary Tuberculosis: A Case Report

We describe a 20 year old man with miliary tuberculosis of the lung, who was noted to have multipl intracranial tuberculomas on magnetic resonans imaging but not noncontrast head computed tomographic scan receiving antituberculous chemotherapy.

Key Words: Miliary tuberculosis, intracranial tuberculoma, therapy.

Günümüzde beynin dissemine tüberkülozu (Tbc) oldukça nadirdir. Ancak gelişmekte olan ülkelerde hala sık olarak görülebilmektedir (1,2). Son 10 yılda batı ülkelerinde Tbc insidansında sabit bir azalma olmasına rağmen, yeni istatistikler insidans oranlarında bir artış olduğunu göstermektedir. Bu durum, HIV epidemisi ve

üçüncü dünya ülkelerinden göçlere bağlanmaktadır (3).

OLGU SUNUMU

Olgumuz, 20 yaşında erkek olup, Şubat 1999 tarihinde kliniğimize yatırıldı. Hasta, bir sağlık kurumunda miliyer Tbc tanısı ile iki aydan beri düzen-

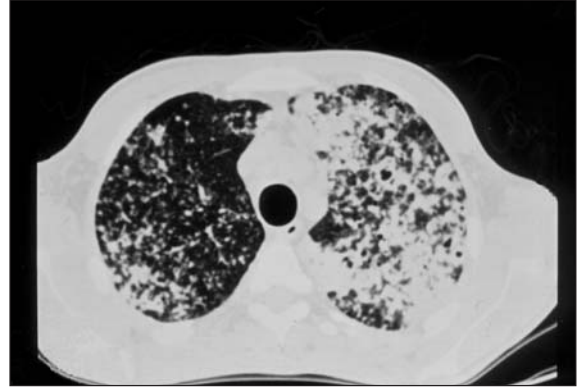
Yazışma Adresi (Address for Correspondence):

Dr. Yücel TAŞAN, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, Etlik, ANKARA - TÜRKİYE

li dördü anti-Tbc tedavisi almaktaydı. Öz ve soygeçmişinde özellik yoktu. Fizik muayenesinde vital bulguları normaldi. Solunum, kardiyovasküler sistem ve diğer sistem muayenelerinde patoloji saptanmadı. Beyaz küre 11.000/mm³, hemoglobin 12 g/dL, hematokrit %36, sedimentasyon 50 mm/saat idi ve rutin biyokimya tetkiklerinde anormallik yoktu. PA akciğer grafisinde; her iki akciğer orta ve üst zonlar ile sol akciğer alt zonda daha az olmak üzere, yaygın miliyer örnekte infiltrasyonlar izlenmekteydi (Resim 1). Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT)'de; tüm akciğer alanlarında, yaygın olarak yer yer yama tarzında buzlu cam manzarası gösteren nodüler infiltratif görünüm dikkati çekmekteydi (Resim 2). Bronş lavajı, gastrik lavaj ve idrar asit ve alkole dirençli basil (ARB)'leri negatifti. Fiberoptik bronkoskopi (FOB) ile yapılan transbronşiyal biyopsi sonucu; "nekrotik, granümatöz inflamasyon. Histopatolojik bulgular Tbc ile uyumludur" olarak raporlandı. Hastada anti-Tbc tedavinin beşinci ayında epileptik nöbet gözlemlendi. Kontrastsız beyin bilgisayarlı tomografisi (BT) normaldi. Beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemesinde; T₁ ağırlıklı görüntülerde izohipointens T₂ ağırlıklı görüntülerde hiperintens görünümle karakterize, kontrast madde tatbikinden sonra ring tarzında kontrastlanma gösteren



Resim 1. Olgunun giriş PA akciğer grafisi.

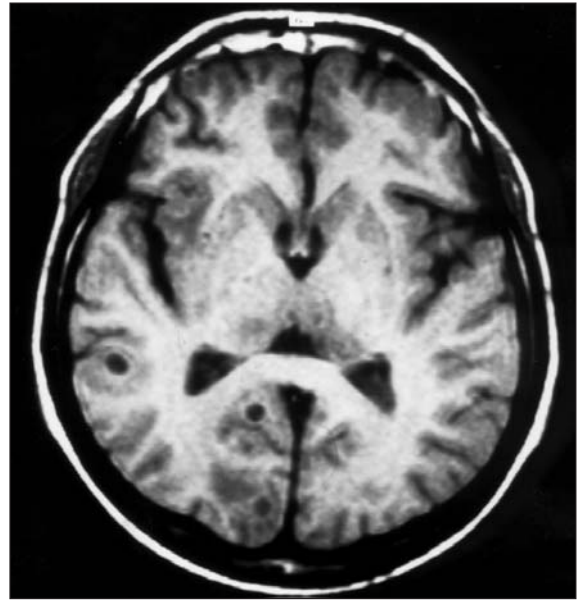


Resim 2. Olgunun YRBT'si.

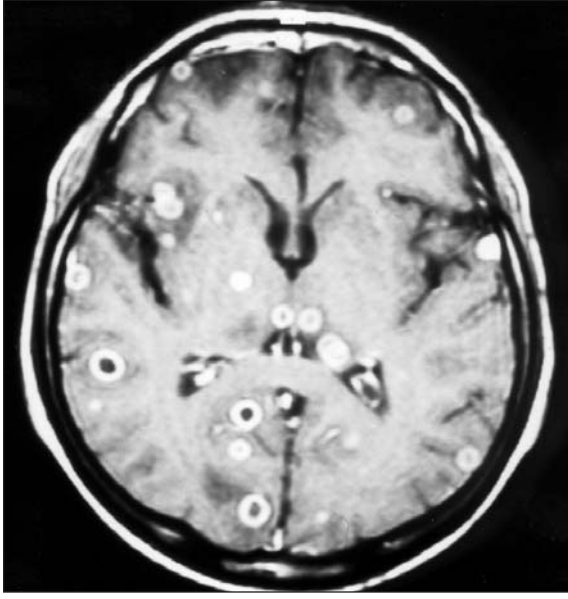
çok sayıda tüberkülopların varlığı gösterildi (Resim 3a, 3b, 3c). Beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde; görünüm berrak, renk ksantokromik, pandy ++, 3200 taze eritrosit/mm³, 20 lenfosit/mm³, 10 nötrofil/mm³ saptandı. Toksoplazma IgG: 6 IU/mL (< 8 IU/mL), toksoplazma IgM: 0.21 IU/mL (< 0.55 IU/mL) saptandı. HSV-DNA ve CMV-DNA negatifti. Anti-Tbc tedavinin 14. ayında pulmoner ve intrakranial lezyonlarda belirgin gerileme gözlemlendi (Resim 4, 5a, 5b, 5c).

TARTIŞMA

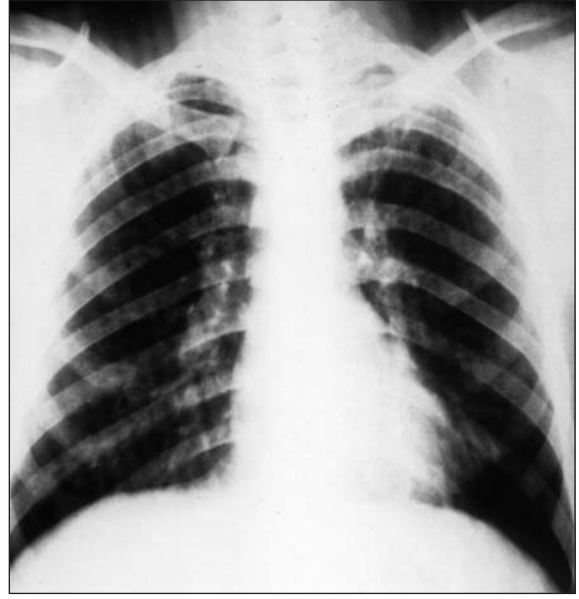
Miliyer Tbc, konakçı defansının yetersizliğinde primer Tbc'nin hematojen yayılımından kaynak-



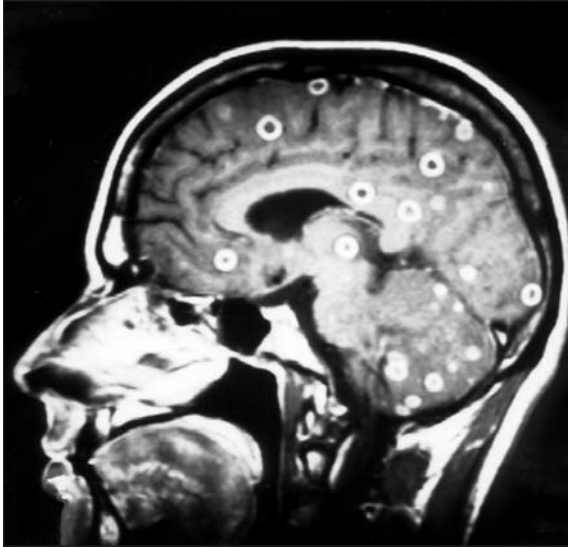
Resim 3a. Olgunun T₁ ağırlıklı prekontrast aksiyal beyin MRG'sinde izohipointens görünümü.



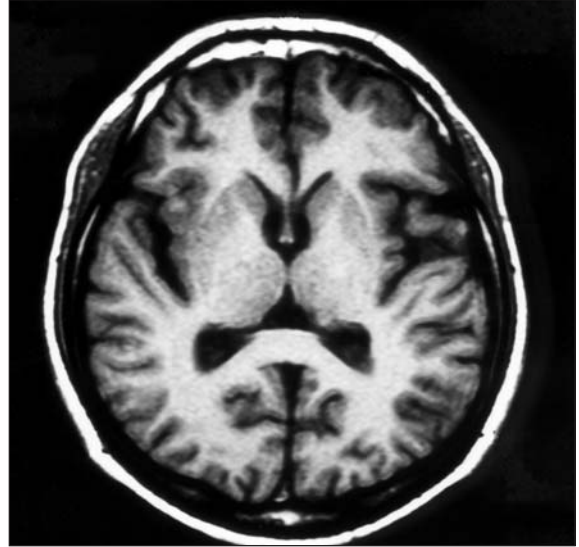
Resim 3b. Olgunun T₁ ağırlıklı postkontrast aksiyal beyin MRG'sinde ring tarzında tüberküloz görünümleri.



Resim 4. Olgunun kontrol PA akciğer grafisi (tedavinin 14. ayında).



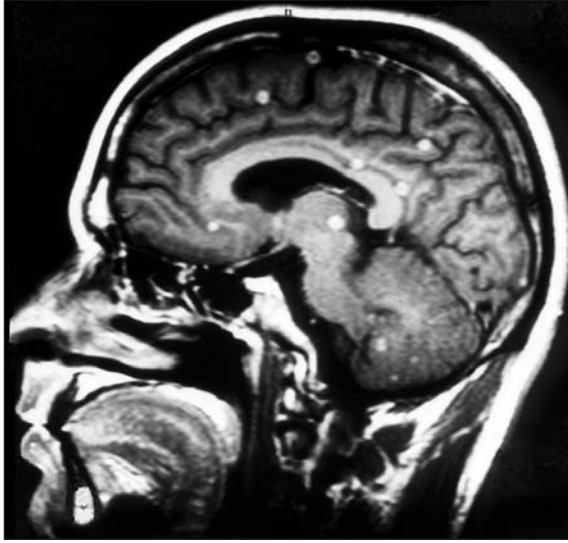
Resim 3c. Olgunun T₁ ağırlıklı postkontrast sagittal beyin MRG'sinde ring tarzında tüberküloz görünümleri.



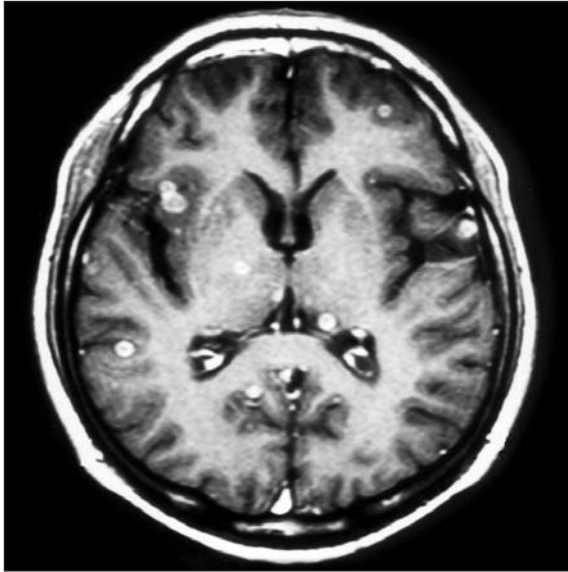
Resim 5a. Olgunun kontrol T₁ ağırlıklı prekontrast aksiyal beyin MRG'si (tedavinin 14. ayında).

lanır (4). Bu hematogen yayılım sonucu santral sinir sistemi (SSS)'nin etkilenmesi; menenjit, soliter tüberküloz, apse, infarkt veya miliyer parankimal hastalık olarak karşımıza çıkabilir (5,6). Tbc'nin nadir formları ve beklenmeyen progresyonu, tanı ve tedavide problemler oluşturabilir. Özellikle tedavi altında iken, intrakrani-

al tüberkülozların gelişmesi kafa karışıklığına ve gereksiz tedavi rejimi değişikliğine neden olabilir. İntrakranial tüberküloz genellikle anti-Tbc tedaviye üç ay içerisinde cevap vermesine rağmen, tedavi sırasında eski lezyonların ilerlemesi veya yeni tüberkülozların gelişmesi birçok yazar tarafından literatürde bildirilmiş ve para-



Resim 5b. Olgunun kontrol T₁ ağırlıklı postkontrast sagittal beyin MRG'si (tedavinin 14. ayında).



Resim 5c. Olgunun kontrol T₁ ağırlıklı postkontrast aksiyal beyin MRG'si (tedavinin 14. ayında).

doksal cevap olarak adlandırılmıştır (3,7). Tedavi sırasındaki paradoksal yanıtın nedeni kesin değildir ve immünolojik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır (2,6,9). Bu fenomen için en muhtemel açıklama; konakçı immün yanıtı ve mikobakteriyel ürünlerin direkt etkileri arasındaki, karşılıklı etkileşimdir (9). Aktif Tbc geç tip hipersensitivite yanıtında bir depresyona neden olabilir (anerji). Hastalık kontrol altına alınır

immünsüpresyon ortadan kalktığında, artmış geç tipte hipersensitivite, basillerin bulunduğu alanda veya ölen basillerin oluşturduğu toksinlerle lenfositlerin ve makrofajların aktivasyonuna ve akümülyasyonuna neden olabilir. Eğer bu aktivasyon SSS'de mikroskopik odak alanlarında ortaya çıkarsa, tüberkülozlar görünür hale gelir, eğer makroskopik tüberkülozlar alanında ortaya çıkarsa, bu lezyonlarda büyüme ortaya çıkar. Paradoksal yanıtın niçin sadece bazı olgularda ortaya çıktığı açık değildir. Konakçı immün cevabı, Tbc basillerinin virülansı, infeksiyon yeri, antijen yükü ve kemoterapi etkilerinin kombinasyonu sonucu ortaya çıkmış olması muhtemeldir (9). İntrakranial tüberkülozların ortaya çıkış zamanı değişebilir. Başlangıç beyin BT'de saptanabilir ve klinik olarak sessiz olabilirler. Fakat tedavi başladıktan sonra 1-18 ayda progresif klinik hastalığa da neden olabilirler (3). Olgumuzda da başlangıçta gözlenmeyen nörolojik semptomlar anti-Tbc tedavinin beşinci ayında ortaya çıkmıştır. Tüberkülozların tanısı, klinik ve laboratuvar kanıtlarla birlikte karakteristik beyin BT bulgularına dayanır. Beyin BT, tüberkülozları veya menenjitleri gösterebilir. Ayrıca beyin ödemi, herniasyon riskini ve tedaviyi izlemede yararlı olabilir (9). Sadece BT bulgularına dayanarak tanı koymak güçtür. Çünkü kontrastsız beyin BT bizim olgumuzda da olduğu gibi parankimal lezyonları saptamada yetersiz kalabilir. Bu lezyonlar kontrastlı beyin BT ile görünür hale gelebilir (1,5). BT'deki şüpheli lezyonların ayırıcı tanısında sarkoidoz gibi diğer granümatöz süreçler, cysticercosis veya toksoplazmozis gibi parazitik hastalıklar ve bazı neoplazmlar göz önünde bulundurulmalıdır (9). MRG, lezyonların yaygınlığını özellikle posterior fossa ve alt beyin sapını göstermede, BT'den üstündür. MRG görüntülemesinde de çapı 3 mm'den küçük lezyonlar kontrast tatbikinden sonra daha çok sayıda saptanabilir (1,2,5,9). Miliyer Tbc'li olgularda nörolojik semptomlar olmasa bile beyin MRG incelemesi yararlı olabilir. Gupta ve arkadaşları, pulmoner miliyer Tbc'si olan ancak SSS tutulumunun belirti ve bulguları olmayan yedi olgulu serilerinde, tüm olgularda beyin MRG ile beyin tutulumunu göstermişlerdir (2). İntrakranial tüberkülozların başlangıç tedavisi-

nin cerrahiden ziyade medikal olması gerektiğinde genel bir uzlaşma vardır (1,6). Cerrahi girişim, tıbbi tedavi başarısız olduğunda veya artmış intrakranial basıncı düşürmek için düşünülebilir (9). İzoniazid (INH) ve pirazinamid (PZA), noninflamatuar meninkslerden bile etkili olarak penetre olur. Rifampisin (RMP) daha az absorbe olur. Etambutol (EMB) ve streptomisin (S), sadece meninksler inflame olduklarında kan-beyin bariyerini geçebilir (3,6,9). Tedavi sırasında paradoksal yanıt için anti-Tbc ilaçların verilmesiyle kan-beyin bariyerindeki inflamasyonun düzelmesi ve ilaçların azalmış penetrasyonu ileri sürülebilir. Ancak bu teori, INH ve PZA ile tedavi edilen hastalarda da tüberkülozların gelişmesini ve hiçbir değişiklik yapılmaksızın anti-Tbc tedaviye devam eden hastalarda tüberkülozların iyileşmesini açıklayamaz (9). Tedavi sırasında paradoksal yanıtın ortaya çıkışı, anti-Tbc ilaçların yetersizliğinden kaynaklanmaz. Burada kültür ve duyarlılık testlerinin sonuçları biliniyorsa, hastanın tedaviye uyumsuzluğu söz konusu değilse ve kullanılan ilaçlar bozuk değilse, tedavide herhangi bir değişikliğe gerek yoktur (9). Tanının histopatolojik olarak konduğu bizim olgumuzda da tedavi uyumsuzluğu söz konusu değildi ve ilaçların inaktif olduğuna dair herhangi bir şüphemiz yoktu. Bu nedenle anti-Tbc tedavi değiştirilmeden sürdürüldü. Kontrol radyolojik incelemelerde hem pulmoner hem de intrakranial lezyonlarda gerileme izlendi. Bu olgularda kortikosteroidlerin kullanımı tavsiye edilmiştir. Ancak tedavide kortikosteroidlerin değeri kesin değildir. Çünkü sonuç üzerinde steroidlerin etkisini değerlendirecek kontrollü çalışma yoktur. Bazı yazarlar, kortikosteroidlerin kontrendike olduğunu düşünür. Çünkü steroidler kan-beyin bariyerini normale döndürür ve böylece anti-Tbc ilaçların penetrasyonunu azaltır. Ayrıca Reiser ve arkadaşları, bir olgularında tedavinin başlangıcında yüksek dozlarda verdikleri kortikosteroidin paradoksal büyümeyi önlemediğini göstermişlerdir (3). Ancak steroidler, serebral ödemli ve nörolojik defisitli hastalarda semptomların giderilmesinde etkili görünmektedir. Yine steroid tedavisinin azaltılması veya kesilmesinin, bazı hastalarda tüberkülozların ortaya çıkışı veya büyümesinde bir risk faktörü olabileceği bildirilmiştir

(3,6,9). İntrakranial tüberküloz geliştiğinde tedavi süresi en az bir yıl olmalıdır. Bazı yazarlar iki yıl kadar uzun sürdürülmesini bile tavsiye etmektedir (3).

Sonuç olarak; dissemine beyin Tbc'si oldukça sessiz bir klinik tablo ile karşımıza çıkabilir. Büyük lezyonlar beynin duyarlı bölgelerinde mevcut olduklarında bile hastalar asemptomatik olabilir. Bu nedenle miliyer Tbc'li hastalarda beynin radyolojik incelemesi yararlı olabilir. Kontrastlı MRG, beyin tutulumunu göstermede seçkin bir testtir. Serebral tüberkülozların tedavi başlandıktan aylar sonra dahi gelişebileceği unutulmamalıdır. Tedavi sırasında paradoksal yanıtın ortaya çıkması tedavi değişikliğini gerektirmez.

KAYNAKLAR

1. Eide FF, Gean AD, So YT. Clinical and radiographic findings in disseminated tuberculosis of the brain. *Neurol* 1993; 43: 1427-9.
2. Gupta RK, Kohli A, Gaur V, et al. MRI of the brain in patients with miliary pulmonary tuberculosis without symptoms or signs of central nervous system involvement. *Neuroradiology* 1997; 39: 699-704.
3. Reiser M, Fätkenheuer G, Diehl V. Paradoxical expansion of intracranial tuberculomas during chemotherapy. *J Infect* 1997; 35:1, 88-90.
4. Geppert E, Leff A. The pathogenesis of pulmonary and miliary tuberculosis. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1381-3.
5. Berger C, Braegger CP, Albisetti M, et al. Cerebral tuberculosis presenting as complex febrile convulsions. *Neuropediatrics* 1996; 27: 161-3.
6. van Bommel EF, Stiegelis WF, Schermes HP. Paradoxical response of intracranial tuberculomas during chemotherapy: An immunologic phenomenon? *Neth J Med* 1991; 38: 126-30.
7. Shen WC, Cheng TY, Lee SK, et al. Disseminated tuberculomas in spinal cord and brain demonstrated by MRI with gadolinium-DTPA. *Neuroradiology* 1993; 35: 213-5.
8. Nadirler F, Canbakan SÖ, Göktaş İ ve ark. Tüberküloz tedavisi sırasında progresyon gösteren multipl intrakranial tüberkülozlar. *Türkiye Tıp Dergisi* 1997; 4: 319-23.
9. Afghani B, Lieberman JM. Paradoxical enlargement or development of intracranial tuberculomas during therapy: Case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 19: 1092-9.