

Tüberküloz Menenjit ve Oküler Tüberkülozun Birlikte Görüldüğü Bir Hastada Erken Sistemik Tedavinin Önemi

The Importance of Early Systemic Treatment on A Patient Having Both Tuberculosis Meningitis and Ocular Tuberculosis

Gülten SUNGUR¹, Gülden BİLGİN², Necla TÜLEK³

*Bu çalışma TOD 47. Ulusal Oftalmoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

1. M.D., Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic, Ankara/TURKEY
SUNGUR G., gultensungur2001@yahoo.com
2. M.D., Ankara Training and Research Hospital, Pulmonary Diseases Clinic, Ankara/TURKEY
BİLGİN G., fguldenbilgin@mynet.com
3. M.D. Professor, Ankara Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Microbiology Clinic, Ankara/TURKEY
TULEK N., ntulek@gmail.com

Yazışma Adresi / Correspondence Adress:
M.D., Gulden SUNGUR
Ankara Training and Research Hospital, Eye Clinic,
Ankara/TURKEY

Geliş Tarihi - Received: 07.02.2014
Kabul Tarihi - Accepted: 17.04.2014
Ret-Vit Özel Sayı 2015;23:205-208

Phone: +90 312 595 34 85
E-Mail: gultensungur2001@yahoo.com

ÖZ

Oküler tüberküloz; M. tuberkulosisin göz içinde ve çevresindeki dokularda oluşturduğu granülatöz bir enfeksiyondur. Aktif bir enfeksiyon, hipersensitivite veya aseptik reaksiyona bağlı immunolojik bir yanıt sonucu oluşabilir. Olgumuzda görme azlığı olan hastanın sol gözünde koroidal granülom ve sol göz arka segment ultrasonografisinde kaviter lezyon saptandı. Tüberküloz menenjit tedavisi ile görme bulguları da düzeldi. Tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkelerde menenjit kliniği ve/veya göz bulguları ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında tüberküloz menenjit ve oküler tüberküloz düşünülmeli, erken tanı ve tedavileri sağlanmalıdır. Ayrıca sistemik tüberküloz tedavisinin ek tedaviye gerek kalmadan oküler lezyonda gerilemeye yol açtığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tüberküloz menenjit, oküler tüberküloz.

SUMMARY

Ocular tuberculosis is a granulomatous infection of the intraocular and surrounding tissues caused by M. tuberculosis. It usually results from an active infection, hypersensitivity, or immunological response to an aseptic reaction. Our case was admitted with low vision. Ultrasonography revealed a choroidal granuloma in the left eye and a cavitary lesion in the left posterior segment. Eye symptoms resolved with the treatment of tuberculous meningitis. In countries where the incidence of tuberculosis is high, tuberculous meningitis and ocular tuberculosis should be considered in the differential diagnosis of meningitis and/or eye symptoms. Early diagnosis and treatment is also critical in these patients. Furthermore, it should be kept in mind that systemic treatment of tuberculosis may result in regressed ocular lesions without any need for adjuvant therapy.

Key Words: Tuberculosis meningitis, ocular tuberculosis.

GİRİŞ

Mortalite ve morbiditesi 1940'tan beri azalmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde hala önemini koruyan tüberküloz (tbc), endüstrileşmiş ülkelerde de son yıllarda tekrar ortaya çıkan ciddi bir sağlık problemidir. Halen dünyada en çok ölüme neden olan enfeksiyon hastalıklarının başında gelmektedir. En çok yaşlılarda, beslenme bozukluğu olanlarda, AİDS ve benzeri hastalıklarla birlikte ya da malignite, tranplantasyon gibi nedenlerle immün sistem yetersizliği oluşmuş kişilerde görülür. Tüberküloz en çok akciğerde görülse de böbrek, santral sinir sistemi, vertebra dahil hemen her sistemi tutabilir.¹ Göz tutulumu daha az olup yaklaşık %1-2 oranında görülür.

Tüberküloz ilk defa göz bulgularıyla ortaya çıkmışsa ve diğer sistemik bulgular yoksa primer tüberküloz ya da diğer organlardan komşuluk veya dolaşım yolu ile yayılarak göze ulaşmışsa sekonder oküler tbc diye adlandırılır. Koroidal tuberkul HIV'li olgular hariç, oldukça nadir görülür.

Göz tutulumu hem ön, hem de arka segmentte olabileceği gibi orbita ve adnekslerde de olabilir.^{2,3} Burada, tüberküloz menenjit (TM) ile birlikte olan oküler tüberkülozlu bir olgu ve saptanan koroidal tüberkülozün de sistemik tüberküloz tedavisiyle düzelmesi sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

Otuz yaşındaki hasta; 3-4 hafta önce başlayan ve geceleri yükselen ateş, baş ağrısı, gece terlemesi yakınmaları ile başvurdu. İlaveten öksürük, balgam ve halsizliği de vardı. Hemoptizi tariflemiyordu. Son iki ayda yirmi kilo kaybı olduğunu söyledi. Özgeçmişinde 1 paket/gün sigara öyküsü vardı. Soygeçmişinde baba akciğer tbc nedeniyle ex olmuştu. Genel durumu kötü olan hastanın, hastaneye yatıştan birkaç saat sonra bilinci kapandı. Fizik muayenesinde; ateş: 39.5C°, nabız 140/dak, TA:140/90 mmHg idi. Sol servikal mikro LAP'leri olan hastanın, dinlemekle solunum seslerinde kabalaşma mevcuttu. İlaveten hepatosplenomegali saptandı. Nörolojik muayenesinde; ağrılı uyaranlara özellikle üst ekstremitelerde yanıt alınmıyor, ancak sözlü uyaranlara yanıt alınamıyordu. Ense sertliği + idi. Tam kan tetkiki normal olan hastanın eritrosit sedimentasyon hızı; 60 mm/saat ve CRP; 141 mg/dL idi.

Akciğer grafisinde; üst mediastende yumuşak doku dansitesinde minimal genişleme, bilateral hiluslarda dolgunluk, parakardiyal bronkovasküler gölgelenmelerde artma ve bazalde peribronşial milimetrik konsolide odaklar mevcuttu. Toraks BT'de sağ paratrekeal, prevasküler, prekarinal, subkarinal lokalizasyon



Resim 1: İlk muayenede sol göz fundus fotoğrafında optik diskten periferik maküladaya kadar uzanan yaygın koroid granülomu ve maküladada retinal foldlar ve ödem görülmektedir.



Resim 2: Olguya Enfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde 4' lü kombine tbc tedavisi (izoniasid, rifampisin, etambutol, streptomisin) başladı. Bir ay sonraki kontrolde lezyonun küçüldüğü, kabarıklığın azaldığı gözlemlendi. Görme 0.2 seviyesindeydi.



Resim 4: İkinci aydan itibaren 2'li kombine tbc tedavisi (izoniazid, rifampisin) uygulandı. Üçüncü ayın sonunda lezyonun skar halini aldığı ve görmenin de 0.4 olduğu gözlemlendi.

yonlarda en büyüğü 4x3 cm boyutlarında yer yer konglomere görünümde, düşük dansitede multipl LAP'ler vardı. Acil kraniyal BT'de frontal lobda santralde 3-4 cm boyutlarında çevresinde ödem ile uyumlu hipodens alan bulunan orta kesimi hiperdens heterojen dansitede lezyon alanı saptandı. Yapılan LP'de BOS basıncı artmış, sıvı görünümü hafif ksantokromik, ARB (-), hücre sayısı 120 lökosit/mm³ (%80 lenfosit), protein 78 mg/dl, glikoz 32 mg/dl (eş zamanlı kanda glikoz 103 mg/dL) olarak saptandı. Rutin bakteri, mantar ve tbc yönünden ekim yapıldı. PPD testi uygulandı. Mevcut klinik bulguları, aile öyküsü ve laboratuvar değerlendirilmesiyle hastada TM düşünülerek, INH 300 mg 1x1, Rifampisin 1x600 mg, morfozinamid 2x1000 mg ve etambutol 3x500 mg/gün olarak 4'lü antitbc tedavi ve 1 mg/kg olarak prednisolone tedavisi başlandı. Lenf nodu ekzizyonel biyopsi sonucu tbc lenfadenitle uyumlu geldi. İdrarda ARB 3 kez (-) bulundu. Tedavinin 5. gününde sesli uyarılara tepki vermeye ve 18. gününden itibaren de, ateşi subfebril olarak seyretmeye başladı. Ense sertliği azaldı. Tedavinin 14. gününde bilinci açıldı. Hastalığın başlangıcından itibaren bulanık görmesi olan hastanın sol gözünde görme 1 metreden parmak sayar düzeyde olup, oftalmik muayenesinde; vitreusda grade 2 hücre, fundusda optik diskin altında 6 disk çapında alt periferde doğru uzanan koroidal granülom saptandı. Oküler tansiyon iki gözde de 18 mmHg idi. Sol göz arka segment ultrasonografi-sinde kaviter lezyon belirlendi. Sağ gözünde görme tam olup, başka patolojik göz bulgusu mevcut değildi.

FFA genel durumu uygun olmadığı için yapılamadı. Hastanın kültürlerinde üreme olmadı. 4'lü tedavinin 26. gününde trombositopeni nedeniyle rifampisin stoplanıp, streptomisin 1x1 gr IM başlandı. 6 hafta boyunca kortizon dozu tedricen azaltılarak verildi. Kontrol LP'sinde 10 lökosit/mm³, 60 eritrosit/mm³, glikoz 103 olarak saptandı. Tekrarlanan kraniyal BT'de regresyon saptandı. İlk iki ay 4'lü tedavi alan hastanın INH 300 mg 1x1, etambutol 500 mg 3x1 ile olan tedavisi on iki aya tamamlandı. Bir ay sonraki kontrolde gözdeki lezyonun küçüldüğü, kabarıklığının azaldığı gözlemlendi. Görme 0.2 seviyesindeydi. Üç ayın sonunda lezyonun skar halini aldığı ve görmenin de 0.4 olduğu gözlemlendi.

TARTIŞMA

TM, en ağır tüberküloz formlarından biri olup, tüberkülozlu hastaların %2'sinde saptanmaktadır.^{4,5} Bütün tbc çeşitleri arasında, TM en ağır klinik tabloya sahiptir.^{6,7} Erişkin TM olgularının %32-75'inde SSS dışında tbc enfeksiyon odağı saptanabileceği bildirilmektedir.^{4,8,9} Olgumuzda da nonkaviter akciğer tutulumu yanında oküler tüberküloz da saptandı.

British Medical Council tarafından yapılan TM klinik sınıflaması;

- **Evre 1:** Bilinç açık, nörolojik belirti yok.

- **Evre 2:** Bilinç açık. Meninks irritasyon bulguları ve küçük nörolojik defisitler var.

- **Evre 3:** Ciddi şuur bozukluğu, stupor ve koma veya konvülsiyon, istemsiz hareketler, paraliziler olabilir" şeklindedir.

Olgumuz Evre 3'e giriyordu. Hasta enfeksiyon polikliniğine; ateş, baş ağrısı, gece terlemesi yakınmaları ile başvurdu. Taşova ve ark., çalışmalarında ateş, baş ağrısı, bulantı, kusmayı ön planda bildirmişler. Kent ve ark.,¹¹ baş ağrısı ve ateş yakınmalarını sırasıyla %86 ve %52, Yechoor ve ark.,¹² ateş ve bilinç değişikliğini %83 ve %71 oranlarında saptamışlardır. TM'li hastalarda %18 hastada ailede akciğer tbc'u öyküsü saptandığı belirtilmiştir.¹³ Olgumuzun babası da tbc'den ex olmuştur.

Göktaş P ve ark.,¹⁴ 38 kişilik çalışmasında; hücre sayısı 1000'in üzerinde olan 2 olguda polimorf nüveli lökosit (PNL), diğerlerinde ise lenfosit hakimiyeti saptanmıştır. Ulusoy ve ark.,¹⁰ 43 tm'li olgularının %79'unda BOS'ta hücre sayısını 500/mm³'ün altında, Taşova ve ark.,¹⁵ %58.2 olguda 100-200/mm³ arasında bulmuşlardır. Olgumuzun BOS incelemesinde hücre sayısı, lenfosit hakimiyeti, protein artışı ve glikoz düşüklüğü TM ile uyumluydu. TM'in kesin tanısı BOS'ta ARB'nin görülmesi ve/veya BOS'tan M.tuberculosis'in üretilmesi ile konulmaktadır.

Fakat ARB'nin görülmesi her zaman mümkün olmamakta, M.tuberculosis'in üretilmesi ise haftalar almaktadır. Tanı ve tedavideki gecikme mortaliteyi artırıp nörolojik komplikasyonlara da yol açabileceğinden, tbc'de erken tanı ve tedavi önemlidir. Bu da klinik bulgular ve BOS bulgularının birlikte değerlendirilmesi ile mümkün olmaktadır. İyi bir öykü alınması da çok önem kazanmaktadır. Olgumuzda BOS'ta ARB ve kültürler (-) idi. Ulusoy ve ark.,¹⁰ ile Taşova ve ark.,¹⁵ çalışmalarında ARB (+) liği sırasıyla %2 ve %29.4, kültür pozitifliği sırasıyla %21 ve

%11.8 olarak bildirilmiştir. Yabancı çalışmalarda ARB ve kültür pozitifliği daha yüksek oranlardadır.^{11,12} Son zamanlarda BOS'ta PCR pozitifliği tanıda en tartışılan testlerden birisidir. Duyarlılığı ve özgüllüğü tartışmalıdır. Teknik olanaklar nedeniyle bu olguda BOS'ta PCR çalışılmamıştır.

TM'li hastalarda tüberkülin testi çoğu olguda negatiftir.^{4,5} Bir araştırmada 469 TM olgusundan 233'üne tüberkülin deri testi yapılmış olduğu ve 75'inde negatif saptandığı bildirilmiştir.¹³ Olgumuzda da tüberkülin deri testi (-) idi. TM'li olgularda kranial BT; tanıda, hastalığın izlenmesinde, komplikasyonların erken tanı ve tedavisinde, prognozun belirlenmesinde yararlı olmaktadır.¹⁶ Olgumuzda da kranial BT, TM ile uyumlu bulgular vermiştir. TM'de olduğu gibi, intraoküler tbc ve diğer ekstrapulmoner tbc'lilerde tedavinin 12 ay uygulanması gereği çeşitli yayınlarda bildirilmektedir.¹⁷ Hastamızda başlangıçta dörtlü antitüberküloz tedavi uygulandı, 2 ay sonra ikili tedaviye geçildi. Aylık klinik ve BOS bulguları değerlendirilerek tüm tedavi 12 ay sürdürüldü. Goel ve ark.,¹⁸ Hindistan'da 1056 olguyu incelemiş ve 2 yıldan kısa süren tedavinin yetersiz olduğunu bildirmişlerdir. Alarcon ve ark.,¹⁶ ise 28 olguyu içeren çalışmalarında TM'lerde altı aylık tedavinin yeterli olacağını öne sürmüşlerdir.¹⁶ TM'de her evrede, özellikle de erken evrede kortikosteroid kullanımının nörolojik sekellerin azaltılmasında etkili olduğu ve intrakraniyal basınç artışını azalttığı bildirilmiştir.^{4,5,17} Olgumuzda da 60 mg/gün steroid dozu tedricen azaltılarak 6 hafta verildi.

Tüberkülozda oküler tutulum sıklıkla primer odaktan hematogen yolla gelişir. Nadiren ekzojen olabilir. Bir ya da her iki gözü de etkileyebilir. Klinik tablo çok çeşitli olup, en sık fokal ya da multifokal koroidit görülür.^{19,20} Koroidde tüberkül yüzeyinde hemoraji ve retinal kanamalar gözlenebilir ve ileri safhalarda üzerinde yer alan retinada dekolman oluşabilir.²¹ Diğer olabilecek tutulumlar kronik granülatöz anterior üveit, retinal vaskülit, sklerit, interstisiyel keratit ve optik nörittir. Bulgular diğer granülatöz hastalıklara benzer. Tanıda biyopsi, kültür ve PCR pozitifliği anlamlı olmakla birlikte çoğu kez olası tanı olarak kalmaktadır.¹⁹ Olgumuzda TM varlığı ve tedaviyle bulguların düzelmesi tanıyı doğrulamaktadır.

Son olarak, tıptaki hızlı değişim ve gelişmelere rağmen TM halen mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir hastalıktır. Ayrıca standardize edilmiş tanısal kriterlerin olmaması nedeni ile oküler tbc tanı ve tedavisi konusunda da zorluklar bulunmaktadır. Ülkemiz gibi, tbc insidansının yüksek olduğu toplumlar-

da menenjit kliniği ile veya göz bulguları ile başvuran hastaların ayırıcı tanısında TM ve oküler tbc düşünülmesi, erken tanı ve tedavileri sağlanmalıdır. İlaveten; enfeksiyöz üveitlerde asıl olan sistemik tedavidir. Olgumuz; etkene yönelik sistemik tbc tedavisinin ek başka tedavi olmadan oküler lezyonda asıl gerilemeye yol açığının göstergesidir. Bu olgu ülkemizde oküler granülomlarda tüberkülozun mutlaka ve erken düşünülmesi gerektiğini, uygun tedaviyle düzelmenin sağlanabileceğini bir kez daha vurgulamaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. WHO Globe Tuberculosis Report 2013.
2. Bramante CT, Talbot EA, Rathinam SR, et al. Diagnosis of ocular tuberculosis: a role for new testing Int Ophthalmol Clin 2007;47:45-62.
3. Helm CJ, Holland GN. Ocular tuberculosis. Surv Ophthalmol 1993;38:229-56.
4. Kaptan E. Tüberküloz Menenjit İnfeksiyon Dergisi 2005;19:129-38.
5. Doğanay M. Tüberküloz menenjit. In: İnfeksiyon Hastalıkları, (eds) Topçu A W, Söyletir G, Doğanay M. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2002;1014-8.
6. Karabay O, Ögütü A, Teker B. Tüberküloz menenjit. Nobel Medicus 2011; 7:5-8.
7. Arıbaş ET, Yılmaz A, Erayman İ, ve ark. Tüberküloz Menenjit: 38 olgunun değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 1998;18:156-60.
8. Haas DW. Mycobacterium tuberculosis. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and practise of infectious diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone 2000;2597-607.
9. Verdon R, Cheuret S, Laissy JP, et al. Tuberculous meningitis in adults: review of 48 cases. Clin Infect Dis 1996;22:982-8.
10. Taşova Y, Saltoğlu N, Yaman A, ve ark. Erişkin tüberküloz menenjit: 17 olgunun değerlendirilmesi. Flora 1997;2:55-60.
11. Kent SJ, Crowe SM, Yung A, et al. Tuberculous meningitis: a 30 year review. Clin Infect Dis 1993;17:987-94.
12. Yechoor VK, Shondere WX, Rodriguez P, et al. Tuberculous meningitis among adults with and without HIV infection. Arch Intern Med 1996;156:1710-6.
13. Hoşoğlu S, Geyik MF, Balık I, et al. Tuberculous meningitis in adults in Turkey: epidemiology, diagnosis, clinic and laboratory. Eur J Epidemiol 2003;18:337-43.
14. Göktepe P, Ceran N, Coşkun D, ve ark. Otuz sekiz erişkin tüberküloz menenjit olgusunun değerlendirilmesi. Klimik 1998;11:15-18.
15. Ulusoy S, Özer Ö, Taşdemir I, ve ark. Tüberküloz menenjit: 43 olgunun klinik, laboratuvar, sağaltım ve prognoz yönünden değerlendirilmesi. İnfeksiyon Dergisi 1995;9:375-8.
16. Alarcon F, Escalante L, Perz Y, et al. Tuberculous meningitis: short course of chemotherapy. Arch Neurol 1990;47:1313-7.
17. Boss JB, Farer LS, Hopewell PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med 1994;149:1359-74.
18. Goel A, Pandya Sk, Satskar AR. Whither short-course chemotherapy for tuberculous meningitis? Neurosurgery 1990;27:418-21.
19. Bodaghi B, Le Hoang P. Ocular tuberculosis. Curr Opin Ophthalmol 2000;11:443-8.
20. Esgin H, Kinyas Ş, Tansel Ö, Kılınçer C. Tüberküloz menenjit ve spondilodiskitli bir olguda oküler tutulum Ret-Vit 2013;21:63-6.
21. Gupta V, Gupta A, Rao NA. Intraocular tuberculosis-an update. Surv Ophthalmol 2007;52:561-87.