

Tüberküloz menenjitli hastaların erken tanı için retrospektif taraması

Retrospective evaluation of the patients with tuberculous meningitis for early diagnosis

Tülay OLGUN, Gül ÖZÇELİK, Esra Deniz PAPATYA, Deniz ÇAKIR, Mahmut EKİCİ, Atalay DEMİREL

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 4. Çocuk Kliniği

ÖZET

Tüberküloz menenjit erken tanı konulamadığında, yüksek oranda mortalite ve morbiditeye sebep olmaktadır. Bu amaçla klinik olarak tüberküloz menenjit olduğu düşünülen 32 hasta retrospektif olarak incelendi. Hikaye, fizik muayene, BOS ve kraniyal tomografi bulguları kaydedildi. 21 hasta beş yaş altındaydı, tüberküloz olduğu bilinen bir vakayla temas öyküsü 13 (%40) hastada, Mantoux deri testi pozitifliği 9 hastada (%28) saptandı. BCG aşısı 9 (%28) hastaya yapılmıştı. 6 hastada (%18) göğüs radyogramında anormallik saptandı. Hastaların %57'si ilk başvuruda Evre II'de, %31'i Evre III'deydi. 3 hastada BOS ya da açlık mide suyunda Mycobacterium tuberculosis kültürde üretildi, 3 hastada asido rezistan boyamıyla basil saptandı. Kraniyal tomografide 14 hastada (%43) hidrosefali, 4'ünde (%12) baziller tutulum, 5'inde (%15) tüberküloz tespit edildi. Nörolojik semptom ve bulguları olan ve tüberküloz için risk faktörü taşıyan tüm çocuklarda ilk akla gelen MSS tüberkülozu olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Menenjit, Tüberküloz

SUMMARY

Tuberculous meningitis is associated with high morbidity and mortality if there is a delay in diagnosis. 32 children clinically suspected to have tuberculous meningitis were included in this study. History, examination, CSF findings and CT scan were recorded 21 patients were younger than five years, a contact source was identified in 13 patients (%40). Previous BCG had only been given to 9 (%28). The Mantoux reaction was positive in 9 (%28), abnormalities of the chest X-ray were found 6 (%18). %57 percent of these patients presented with stage II and 31 percent of the patients presented with stage III. Mycobacterium tuberculosis was either culture or identified by acid-fast stain from CSF and early morning gastric aspirates in six patients. Cranial tomography scans of the patients showed hydrocephalus in fourteen patients (%43) and basillar enhancement in four patients, Tuberculoma in five patients. The diagnosis of CNS tuberculosis should be considered in all children with neurologic signs and symptoms of, and risk factors for tuberculosis.

Key Words: Menenjit, Tuberculosis

GİRİŞ

Tüberküloz dünyada yaygın bir ölüm sebebidir. Sadece gelişmekte olan ülkelerde değil gelişmiş ülkelerde de görülme sıklığında son yıllarda artış söz konusudur. İsviçre'de 1990'a kadar geçen dört yıl içinde vaka sayısında %30 oranında bir artış mevcuttur. İtalya'da 1988-1990 yılları arasında %25 artış saptanmıştır. ABD'de 1985'te 4000 ekstrapulmoner tüberküloz vakasının %5'i tüberküloz menenjittir (1).

Yazışma Adresi:

Dr. Esra Deniz PAPATYA
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
4. Çocuk Kliniği
Tel: 0 212 231 22 09 / 11 93

Etkili tedavi yöntemlerinin geliştirilmesinden önceki yıllarda tüberküloz menenjit, hemen daima fatal bir hastalıktı. Bugün hastaların en az 10'da 9'u hayatta kalmaktadır. Fakat çocuklardaki tam nörolojik iyileşme büyük ölçüde erken tanı, uzun ve dikkatli tedaviye bağlıdır (2).

Çalışmamızda Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi 4. Çocuk Kliniğinde 5 yıl içinde takip edilen tüberküloz menenjitli çocukların klinik ve laboratuvar bulguları incelenmiştir. Bu bulguları değerlendirmenin erken tanı açısından önemini göstermek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1996-Aralık 2000 yılları arasında Çocuk Enfeksiyon Kliniğinde izlenen 15'i kız 17'si erkek toplam 32 hasta retrospektif olarak

incelendi. Hasta kayıtlarında yaş, cinsiyet, Mantoux testi pozitifliği, tüberkülozlu olduğu bilinen bir vakayla temas hikayesi, klinik evrendirme, BOS biyokimyası, BOS kültürü, radyolojik görüntüleme bulguları kaydedildi.

Santral sinir sistemi tüberkülozu tanısı aşağıdaki kriterlere dayanarak kondu (3).

Mikrobiyolojik vaka tanımı: (Aşağıdakilerden biri)

- 1- BOS'da M.Tuberculosis izolasyonu
- 2- Anormal nörolojik belirti ve bulgular, SSS tüberkülozu düşündüren BOS, Kranial Tomografi ya da Manyetik Rezonans bulguları ve açlık mide suyunda M.Tuberculosis izolasyonu.

Klinik vaka tanımı: (Anormal nörolojik belirti ve bulgular yanında aşağıdakilerden 2 ya da fazlasının bulunması)

1. Çocuğun bulaşıcı tüberkülozu olduğu saptanan bir vakayla temas öyküsü
2. Mantoux deri testiyle (5 TU) 10 mm ve üzerinde endurasyonu tespit edilen ya da 5 mm ve üzerinde endurasyonu olan ancak enfekte bir vakayla yakın temas hikayesi bulunan çocuklar.
3. Diğer menenjitlere ait olduğu düşünülmeyen BOS bulguları.
4. Kranial BT ya da MR'da SSS tüberkülozunu düşündüren anomalileri bulunan vakalar.
5. Göğüs radyogramında pulmoner tüberkülozu düşündüren bulgular

Tüm hastalar ilk başvurudaki klinik bulgularına bakılarak 1948'de Medical Research Council tarafından tanımlanan evreleme sistemine göre sınıflandırıldı (1). Evre I'e bilinci açık, nonspesifik semptomları olan ve nörolojik bulgusu olmayan hastalar, Evre II'ye nörolojik değişikliği olan ancak bilinç durumunda belirgin bir değişiklik bulunmayan hastalar, Evre III'e ileri derecede bilinç değişikliği ve nörolojik bulguları olan hastalar alındı.

BOS ve açlık mide suyunda asido rezistan bakteri aranması Erlich- Ziehl Nelsen metoduyla

la boyanarak bakıldı. Alınan materyaller kültür için Löwenstein besiyerine ekildi ve Bactec radyometrik sistemiyle incelendi. Hastalar uyanır uyanmaz yataktan kalkmadan nazogastrik tüp yerleştirilerek açlık mide suyu ya da 10-20 ml distile suyla lavaj yapılarak örnek alındı.

Kranial görüntüleme kontrastlı ve kontrastsız kompüterize tomografi ile yapıldı. Tüm hastalara göğüs radyogramı çekildi.

Tüm hastalara lomber ponksiyon yapıldı, BOS bulguları hepsinde tüberküloz menenjitte uyumluydu. Tüberküloz menenjitte BOS genellikle berraktır. Bekletilince örümcek ağı şeklinde bulanıklık belirir. Hücre sayısı milimetreküpde 50-500 arasındadır, lenfosit hakimiyetlidir. Glukoz düzeyi 40 mg/dl'den düşüktür, ancak vakaların 1/4'ünde başlangıçta BOS glukoz düzeyi normal bulunabilir. BOS proteini genellikle 40 mg/dl'den fazladır. İlerlemiş hastalıkta 300 mg/dl üzerinde protein düzeyleri bulunur. BOS akımında bir obstrüksiyon olduğunda protein konsantrasyonu 1-2 mg/dl'ye çıkabilir. BOS'da klorür konsantrasyonu başlangıçta normal olabilir, menenjitin ikinci ve üçüncü evresinde normalin altına düşer (4).

Mantoux tüberkülin deri testi (5 TU) tüm hastalara uygulandı. Bu hastalarda deri testi sonuçları Red Book 2000 (5)'deki tanımlamaya uygun olanlar pozitif olarak kabul edildi.

Tüm hastalar 2 ay boyunca İzoniasid ,Rifampisin, Pirazinamid ve Streptomisin ile tedavi edildi. Daha sonra tedaviye 12 ay İzoniasid ve Rifampisin ile devam edildi. Hastalığın erken döneminde tüm hastalara ilk dört hafta steroid tedavisi uygulandı.

BULGULAR

32 olgunun 15'i kız, 17'si erkekti. 21 hasta (%65) 5yaş altında, 11 hasta (%35) 5 yaş üzerindediydi. 13 hastada (%40) tüberkülozlu bir yetişkinle temas öyküsü vardı. 9 hastanın (%28) BCG aşısı yapılmıştı. 9 hastanın (%28) Mantoux Testi pozitifliği.

4 hasta (%13) I. Evrede, 18 hasta (%56,5) II. Evrede, 10 hasta (%31) III. Evrede tespit

edildi. BOS biyokimyası tüberküloz menenjit- le uyumluydu. 3 hastada (%9) ARB pozitifliği saptandı ve 3 hastada (%9) BOS'da Mycobacterium Tüberküloz complex üredi. Radyolojik incelemede 6 hastada (%18) PA Akciğer grafi- lerinde tüberkülozla uyumlu görünüm saptandı. Bilgisayarlı beyin tomografisi ile 14 hastada (%43) hidrosefali, 4 hastada (%12) bazal menenjit, 5 hastada (%15) tüberküloz, 3 hastada (%9) parankimal değişiklik, 3 hastada (%9) vasküler değişiklik saptandı. 2 hastanın (%6) tomografik bulgusu normaldi.

Hidrosefalili 10 hastaya (%31) ventrikülo- peritoneal şant takıldı.

TARTIŞMA

Tüberküloz menenjit, genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk 6 ay içinde gelişir. En sık 5 yaş altındaki küçük çocuklarda görülür (4). Bu çocuklara genellikle öncesinde tüberkü- loz tanısı konulmamıştır (2). Bizim çalışma- mızda da vakaların %65'i 5 yaş altındaydı.

Çoğu Avrupa ülkesinde BCG aşısının rutin kullanımına 1950'de başlanmıştır (6). Bizim ül- kemizde de Sağlık Bakanlığı tarafından ikinci ayın sonunda rutin olarak halen uygulanmakta- dır. BCG aşısının pulmoner tüberküloza karşı koruyuculuğu %49-63 arasında değişmektedir. Milyer tüberküloza karşı %78, tüberküloz menenjite karşı %64, tüberkülozdan meydana ge- len ölüme karşı %71'dir (7). Farinha ve ark (8), 20 yıllık retrospektif bir çalışmada 38 tüberkü- loz menenjitli çocuktan BCG aşısı alanlardan hiçbirinde ciddi nörolojik sekel kalmadığını ve bu grupta ölen hasta olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamıza alınan hastaların yalnızca 9 tanesi (%28) aşılydı. Evre I'deki dört hastanın tümü aşılyken, Evre II'de tanı konulan 18 has- tadan yalnızca dördü, Evre III'deki 10 hastanın ise yalnızca bir tanesi aşılydı.

Tüberküloz menenjit hastalarında bilhassa hastalığın ilerlemiş safhalarında tüberkülin testi negatif olabilir. Bizim hastalarımızın %28'inde Mantoux testi pozitif. Bu durum hastaların bü- yük bir bölümünün II. Evrenin sonunda ve III.Evrede olması ile açıklanabilir. Evre III'deki

10 hastanın hepsinde tüberkülin testi pozitifliği saptanmadı. Benzer bir durum hayvan modellerinde tespit edilmiştir. Bazı enfekte hayvanlarda başlangıçta pozitif olan deri testi hastalık ilerle- dikçe negatif hale gelmiştir (9). Farinha ve Ark (8), Mantoux testi yapılan 33 hastanın 17'sinde (%51), Paganini ve ark (11) 40 hastanın 14'ün- de (%35) deri reaksiyonunu pozitif bulmuşlar- dır. Doerr ve ark (3), Evre I'deki hastaların %84'ünde, Evre II'dekilerin %46'sında ve Evre III'dekilerin %50'sinde Mantoux testini pozitif bulmuşlardır.

Starke ve ark (12), pulmoner tüberkülozlu çocuklarda yaptıkları bir çalışmada vakaların %50'sinin tüberkülozlu olduğu bilinen veya şüphelenilen yetişkinlerle teması olduğunu bul- muşlardır. Doerr ve ark (3) MSS tüberkülozu olan 31 çocuktan 22 'sinde başlangıçta tüberkü- lozlu bir yetişkinle temas öyküsü olmamasına rağmen daha sonra bunların 15'inde kaynak erişkin vaka saptanmıştır. Bizim hastalarımızın %40'ında tüberkülozlu bir yetişkinle temas öy- küsü mevcuttur. Ailede tüberküloz öyküsünün bulunmaması MSS enfeksiyonu olan bir çocuk- ta tüberküloz menenjiti dışlamak için yeterli değildir. Sadece aynı evde yaşayan aile bireyle- rinin değil, çocukla teması olan, tüberküloz şüphesi olabilecek diğer kişilerin de ayrıntılı sorgulanması gerekmektedir.

İlk dönemde tüberküloz menenjitin tanısı güçtür. Daha sonraki dönemlerde tanı klinik gi- diş ve BOS bulguları ile kolaylıkla konulabilir. Kesin tanı tüberküloz basillerinin üretilmesine dayanır (4). Mikroorganizma uygun kültür tek- nikleriyle bile, akciğer tüberkülozlu çocukların %50'sinden bebeklerin de %75'inden azında izole edilebilmektedir (5). Bizim hastalarımızın %9'unda ARB pozitifliği saptandı ve yine aynı oranda BOS'da M. Tüberküloz complex üre- di.

Hastalarımızın %18'inin göğüs radyogra- mında tüberküloz düşündürülen bulgulara rast- landı. Anormal göğüs radyogramı %44-88 tü- berküloz menenjit vakasında bulunur (2).

Santral sinir sistemi tüberkülozunda bilgisa- yarlı beyin tomografisi, tanıda ve izlemde çok

yararlı bilgiler vermektedir. En sık görülen komplikasyon hidrosefalidir. Tüberküloz menenjitli vakaların yaklaşık %70'inde hidrosefali saptanabilir (4). Bizim hastalarımızın 14'ünde (%43) hidrosefali saptandı. Evre III'deki tüm hastalarda ve Evre II'deki 4 hastanın hidrosefalisi mevcuttu. Hidrosefalili 10 hastaya (%31) ventrikülo-peritoneal şant takıldı.

MSS tüberkülozu tanısı koymak ciddi nörolojik belirtiler ortaya çıkmadan zor olabilir. Bizim hastalarımızın da büyük bir bölümüne Evre II ve III'de tanı konmuştur. Evre III'de tanı konan hastalarda uygun tedaviye rağmen 10 yıllık izlemde mortalite ve morbidite riskinin arttığı saptanmıştır (8). Tan ve ark (13), MSS tüberkülozu olan hastalarda kötü prognoza predispozisyon olan tek belirgin durumun hidrosefali olduğunu ve hidrosefalinin görülme sıklığının da hastalığın ileri evrelerinde arttığını belirtmişler-

dir. Hoşoğlu ve ark (14) 13-83 yaş arası 434 hastada yaptıkları bir çalışmada, hastaneye başvuru da nöbet ya da koma bulunmasını mortalitenin, fokal nörolojik bulguların bulunmasının ise persistan nörolojik sekel gelişiminin belirleyicisi olarak saptamışlardır.

Bu çalışmalardan da anlaşılacağı gibi, tüberküloz menenjit tanısı ve tedavi başlanmasındaki gecikmeler ölüm ve kalıcı sekellerin artışıyla sonuçlanmaktadır. Kranial sinir anomalileri, kranial tomografide ventrikülomegali, baziller tutulumu olan menenjitli çocuklarda, aile hikayesi ve Mantoux testi pozitifliği olmasa da tüberküloz menenjitten uzaklaşımamalıdır. Yine tüberkülozlu olduğu kanıtlanan ya da şüphelenilen bir erişkinle teması olan, huy değişikliği, herhangi bir nörolojik değişikliği olan çocuklarda da MSS tüberkülozundan şüphelenilmeli, beyin omurilik sıvıları incelenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Newton R.W., Archives of Disease in childhood 1994; 70:364-366.
2. Speert D.P. Tuberculosis. In: Krugman S., ed. Infectious Diseases of Children Ninth Edition, Mosby Company, USA Missouri 1992, 551-572
3. Doerr C.A., Starke J.R., Ong I.t.: Clinical and public health aspects of tuberculous meningitis in. The J of Ped Volume 127, no 1, July 1995, 27-33.
4. Öneş Ü., Güler N.,Tüberküloz Neyzi O., ed. Pediatri 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri,Türkiye İstanbul 1993 10:4 658-673.
5. American Academy of Pediatrics Tuberculosis, in: Pickening L.K., ed. 2000 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2000: 593-613.
6. Fine P.E.M., Bacille Calmette-Guerin Vaccines: A Rough Guide, Clinical Infectious Diseases 1995;20:11-14.
7. Colditz G.A., Berkey C.S., Mosteller F., et al: The Efficacy of BCG Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis: Meta-Analysis of the Published Literature. Pediatrics Vol:96 No:1 July 1995; 29-35.
8. Farinha N.J., Razali K.A., Holzel H. Et al: J Infectious 2000 Jul; 41 (1): 61-8 Tuberculosis of the central nervous system in children : A 20-year survey.
9. Rich A.R., Mc Cordock H., Pathogenesis of tuberculosis. Book 2nd. Springfield, Illinois: Charles C Thomas 1951.
10. Crofton J., Home N., Miller F., Tüberkülin Testi, Klinik tüberküloz 2. Baskı, Yüce Yayım, Türkiye İstanbul (geviri) 2002; 200-205.
11. Paganini H., Gonzalez F., Santander C. Et al: Tuberculous meningitis in children: clinical features and outcome in 40 cases, Scand J Infect Dis 2000; 32 (1):41-5.
12. Starke J.R., Taylor-Watts K.T. Tuberculous meningitis in children J Pediatrics 1960; 57: 807-23.
13. Tan E.K., Chee M.W., Chan L.L. et al: Culture positive tuberculous meningitis: clinical indicators poor prognosis. Neurol neurosurg 1999 Sep; 101(3): 157-60.
14. Hoşoğlu S., Geyik M.F., Balık I. et al: Predictors of outcome in patients with tuberculous meningitis. Int J Tuberc Lung Dis 2002 Jan; 6 (1): 64-70.