

# TÜBERKÜLOM İLE SEYREDEN NÖROTÜBERKÜLOZ OLGULARININ KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULARI: DÖRT OLGU SUNUMU

Mecbure Nalbantoğlu,<sup>1</sup> Şermin Börekçi,<sup>2</sup> Handan Başel Karaçöp,<sup>2</sup> Sema Umut,<sup>2</sup> Ali Mert,<sup>3</sup> M. Şakir Delil,<sup>1</sup> Sabahattin Saip,<sup>1</sup> Seher Naz Yeni<sup>1</sup>

<sup>1</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji AD, İstanbul

<sup>2</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları AD, İstanbul

<sup>3</sup> İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları AD, İstanbul

## ÖZET

Tüberküloz, tüm dünyada ve ülkemizde, önemli bir sağlık sorunu olarak varlığını sürdürmektedir. Tüberkülozlu olgularda nörolojik tutulum da görülmektedir. Tüberküloz menenjit (TBM), nörotüberkülozun en sık görülen formudur. Ayrıca tüberküloz, beyinde veya medulla spinaliste tüberküloz, abse, serebral miliyer tüberküloz şeklinde görülebilmekte ve vaskülit, ensefalit, miyelit gibi tablolara yol açabilmektedir. Bu makalede, yaşları 15 ile 32 arasında değişen, üçünde supratentoriyal tutulumun yanında daha nadiren rastlanan infra-

tentoriyal tüberkülozların olduğu nörolojik tutulumla seyreden, farklı klinik ve radyolojik görünümle karşımıza çıkan dört olgu sunulmaktadır. Nörotüberkülozun görece daha seyrek bir formu olan tüberkülozma olgularını sunmadaki amacımız, tanılabilir sorunlar nedeniyle tanı ve tedavi gecikmeleri olabilen, mortalite ve morbiditesi yüksek olan bu tablonun akılda tutulması ve tedaviye erken evrede başlamanın önemine dikkat çekmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Tüberküloz, tüberküloz, miliyer tüberküloz, nöbet, infratentoriyal. *Nobel Med 2014; 10(2): 77-83*

## CLINICAL AND RADIOLOGICAL FINDINGS OF NEUROTUBERCULOSIS PATIENTS PRESENTING WITH TUBERCULOMAS: PRESENTATION OF FOUR CASES

### ABSTRACT

Tuberculosis still remains as an important health problem all over the world and in our country. Neurological involvement may also be seen in tuberculosis cases. While, the most frequent presentation of neurotuberculosis is meningitis, tuberculosis can also involve the brain and spinal cord with different manifestations like tuberculomas, abscesses and may cause vasculitis, encephalitis or myelitis.

In this article we present four cases, ages between 15 and 32 years, with variable clinical and radiological manifestations, and in three of the cases with tuberculomas located not only in the supratentorial but also in the infratentorial region of the brain. On the basis of these cases presenting with tuberculomas, we intend to point out the delayed diagnosis and treatment which may be due to diagnostic problems and the high mortality and morbidity rate of the disease and to emphasize the importance of early diagnosis.

**Key Words:** Tuberculosis, tuberculoma, miliary tuberculosis, seizure, infratentorial. *Nobel Med 2014; 10(2): 77-83*

## GİRİŞ

Tüberküloz, tüm dünyada ve ülkemizde bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir.<sup>1-5</sup> Tüberküloz basili (*Mycobacterium tuberculosis*) inhalasyonla vücuda alınır, alveolar makrofajlarca fagosite edilir, bu hücreler aracılığıyla bölgesel lenf nodüllerine geçer ve belli bir süreç sonunda hücrel immunité ile primer kompleks oluşur. Bu arada bakteriyemi sonucu basil, diğer organlara lenföhematojen yolla yayılım gösterir. Basil, meninks veya beyin parankimine yerleşir; subpial ve subependimal alanı tutar. Temel olarak merkezi sinir sistemi (MSS) tüberkülozunun iki aşamada geliştiğini söylemek mümkündür. Başlangıçta hematojen yolla MSS'ye ulaşan basiller burada 'Rich odağı' adı verilen küçük intraserebral tüberküloz odakları (subependimal, subpial) oluşturur. İkinci aşamada subependimal ve subpial yerleşimli bu tüberküloz lezyonları subaraknoid boşluğa veya ventriküllere açılarak menenjitte yol açarlar. Ayrıca bu lezyonlar bazen beyinde veya medulla spinaliste tüberküloz, abse, serebral miliyer tüberküloz şeklinde görülebilir ve vaskülit, ensefalit, miyelit gibi tablolara yol açabilirler.<sup>2,3,5-9</sup>

Tüberkülozlu olgularda nörolojik tutulum %1-10 oranında değişmektedir.<sup>7</sup> Tüberküloz menenjit (TBM), MSS tüberkülozunun en sık görülen formudur.<sup>10</sup> Akciğer dışı tüberküloz olgularının yaklaşık %5-15'ini tüberküloz menenjit vakaları oluşturmaktadır.<sup>8</sup> MSS

tüberküloz vakalarının %95 TBM'dir.<sup>2</sup> TBM'de genellikle meninksler ve beyin parankimi birlikte tutulur. Tüberküloz menenjit tanısı alan hastaların %10-28'inde serebral tüberkülozların birlikte görüldüğü bildirilmiştir.<sup>11</sup> Gelişmekte olan ülkelerde, yer kaplayıcı lezyonlar içinde tüberkülozların insidansı ise %5 ile %30,5 arasında değişmektedir.<sup>12</sup> Tüberkülozlar daha çok frontal ve parietal yerleşim gösterirler. Çocuk yaş grubunda infratentorial yerleşim daha sık iken; erişkinlerde nadiren izlenmektedir.<sup>6,12</sup> Klinik tablo genel olarak yer kaplayıcı lezyon kliniği, baş ağrısı, epileptik nöbetler, fokal güçsüzlük, kişilik-şuur değişiklikleri, kranyal sinir tutulumları şeklinde olabilmektedir.

Bu makalede, üçünde supratentorial yanında daha nadiren rastlanan infratentorial tüberkülozların olduğu nörolojik tutulumla seyreden farklı klinik ve radyolojik görünümle karşımıza çıkan dört olgu sunulmaktadır. Bu dört olgu bağlamında, mortalite ve morbiditesi yüksek olan tüberkülozmanın akılda tutulması gerektiği ve tedaviye erken evrede başlamasının önemine dikkat çekilmekte, tanıda karşılaşılan sorunlar vurgulanmak istenmektedir.

## OLGU SUNUMLARI

**Olgu 1:** On beş yaşında kadın hasta, kliniğimize yumuşak doku, kemik ve santral sinir sistemi tutulumlu miliyer tüberküloz tanısı (PPD testi pozitif bulunmuş, akciğer grafisi ve toraks BT incelemesinde her iki akciğer parankiminde yaygın miliyer tutulum görülmüş, balgam kültüründe tüberküloz basili üremesi olmuş olup; tüberküloz tanısı radyolojik ve mikrobiyolojik olarak verifiye edilmiştir) ile göğüs hastalıkları kliniğinden sevk edilmiştir. Öyküsünde hastanın 11 ay önce tanı aldığı ve izoniazid 300 mg/gün, pirazinamid 1500 mg/gün, etambutol, rifampisin 600 mg/günden oluşan dörtlü antitüberküloz tedavi başladığı, daha sonra etambutolün kesilerek streptomisin 1 gr/gün eklendiği, sonrasında izoniazid ve rifampisin şeklinde ikili antitüberküloz tedavi ile devam edildiği tespit edilmiştir. Kliniğimize başvuru esnasında baş ağrısı dışında nörolojik yakınması olmayan hastanın nörolojik muayenesinde derin tendon refleksleri sol tarafta hiperaktif olarak alınmış, solda Hoffman pozitifliği saptanmış, taban cildi refleksi iki yanlı ekstansör yanıtı olarak elde edilmiştir. Bu esnada çekilen kranyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) supratentorial alanda ve serebellumda halka şeklinde kontrast tutan tüberkülozla uyumlu lezyonlar (Şekil 1) görülmekle birlikte ponsun tamamını, mezensefalon sağ yarımını ve sağ orta serebellar pedikülü etkileyen çevresinde vazojenik ödemin izlendiği progresyon gösteren aynı tabiatta lezyon saptanmıştır (Şekil 2). Hastanın bu dönemde Nöroloji servisine yatışı yapılmış ve almakta olduğu ikili izoniazid ve →

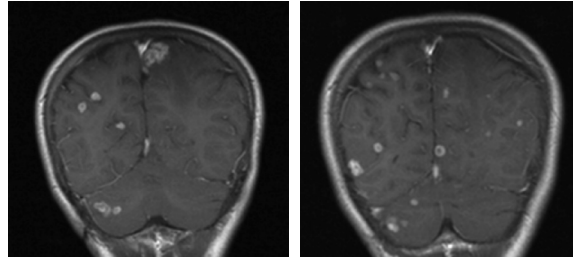
Tablo 1: British Medical Research Council'in modifiye edilmiş evreleme kriterleri <sup>18,19</sup>	
Evreler	Klinik Özellikler
Evre 1	Şuur açık, nörolojik defisit yok, özgül olmayan bulgular ve semptomlar var
Evre 2	*GKS: 10-14 arasında iken fokal nörolojik defisit var ya da yok veya GKS: 15 iken fokal nörolojik defisit var
Evre 3	GKS* değeri 10'un altında ve beraberinde fokal nörolojik defisit var veya yok

\*GKS değeri 3 ile 15 arasında değişir. En kötü değer 3, en iyi değer 15'dir. Üç faktöre göre değerlendirilir: Göz hareketleri (1=gözlerini açmıyor, 2=ağnılı uyararla açıyor, 3=sözlü uyararla açıyor, 4=kendiliğinden gözlerini açıyor), Konuşma (1=konuşmuyor, 2= anlamsız sesler, 3= uygunsuz kelimeler, 4= dezoryante, 5= oryante), Motor aktivite (1= motor cevap yok, 2=ağnılı uyararla ekstansiyon, 3=ağnılı uyararla fleksiyon, 4= ağnılı uyarardan kaçış, 5= ağnılı lokalize etme, 6= emirlerle itaat), Nörolojik tutulumlar: ense sertliği, hemiparezi, paraparezi, papilödem, kranyal sinir tutulumu, stupor

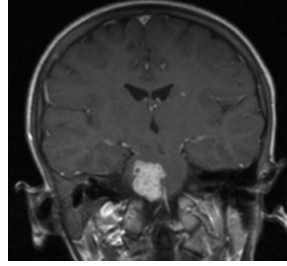
Tablo 2: Pulmoner ve ekstrapulmoner tüberküloz hastaları için tedavi sonuçlarının tanımlanması	
Kür	Tedavi başlangıcında balgam sürüntüsü veya kültürü pozitif olup tedavinin son ayında ve daha önceki kontrollerin en az birinde negatifleşme saptanan hasta
Tedavi Tamamlanmış	Tedaviyi tamamlayan ancak tedavinin son ayında ve önceki kontrollerin en az birinde balgam sürüntüsü veya kültürü negatifleşmeyen hasta
Tedavi Başarısızlığı	Tedavi boyunca 5 ay veya daha uzun süreyle balgam sürüntüsü veya kültürü pozitif olan hasta. Ayrıca sürüntünün pozitif veya negatif olduğuna bakılmaksızın tedavinin herhangi bir aşamasında çoklu ilaç direnci gelişen hasta.
Ölü	Tedavi sırasında herhangi bir sebeple ölen hastalar
Kusur (İhmal)	Tedavisi 2 ay veya daha fazla süreyle kesintiye uğrayan hastalar
Taşınma	Başka bir kayıt ve raporlama merkezine taşınıp tedavi sonucunu bilinmeyen hasta
Tedavi Başarısı	Kür sağlanmış ve tedavisi tamamlanmış hastaların toplamı

rifampisin tedavisine ek olarak parenteral deksametazon tedavisi eklenmiştir. Tedavinin 10. gününde çekilen kontrol kranyal MRG'de tanımlanan lezyonların boyutlarında ve etraflarındaki vazojenik ödem alanlarında belirgin regresyon izlenmiştir. Rutin biyokimya ve ayırıcı tanıya yönelik yapılan diğer incelemeler normal bulunmuştur. Bu esnada kontrol amaçlı çekilen toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde parankim bulgularında belirgin regresyon saptanmıştır. Rifampisin 450 mg/gün, izoniazid 300 mg/gün ve oral deksametazon tedavileri ile taburcu edilen hasta kliniğimizde takibe alınmıştır. Bu tedavi ile izlenirken 8 ay sonra, sağ ayak parmaklarında sürekli klonik kasılmalar gelişmiştir. Elektroensefalografisi (EEG) incelemesinde sürekli teta dalgalarından kurulu düzensiz bir aktivite görülmüştür. Çekim süresince hastanın sağ ayak parmaklarında fokal motor nöbet devam etmekle birlikte iktal patern izlenmemiş, hasta epilepsiya parsiyals kontinua olarak kabul edilmiştir. Hastaya levitirasetam 1000 mg/gün tedavisi verilerek tablo kontrol altına alınmıştır. Bu esnada çekilen kontrol kranyal MR görüntülemesinde tanımlanan lezyonlar minimal regresyonla birlikte sebat etmiştir. Takip başlangıcımızdan 17 ay sonra, antitüberküloz tedavisi sonlandırılan hastanın sağ göz görme alanında ışık çakmaları ve sağ alt ekstremitede 4/5 düzeyinde bir kuvvet azlığı gelişmiştir. Kranyal MR görüntülemesinde lezyonların aynı boyutta olmakla birlikte etraflarındaki vazojenik ödemde artış olduğu izlenmiştir. Bu nedenle almakta olduğu deksametazon dozu yükseltilmiş ve 6 ay daha kullanımı sonrasında kesilmiştir. Hastanın şikayetleri de başlangıçtan 1 ay sonraki kontrolde iyileşme göstermiş, kranyal MRG'de kontrast tutan lezyonların sayı ve boyutlarında regresyon tespit edilmiştir. Son kontrol değerlendirilmesinde yakınmasız olan hasta halen 1000 mg/gün levitirasetam tedavisi ile kliniğimizden takibini sürdürmektedir. (Bu olgu 13 numaralı kaynakta görüldüğü üzere daha önce yayınlanmış ve ilgili dergiden gerekli izin alınmıştır.)

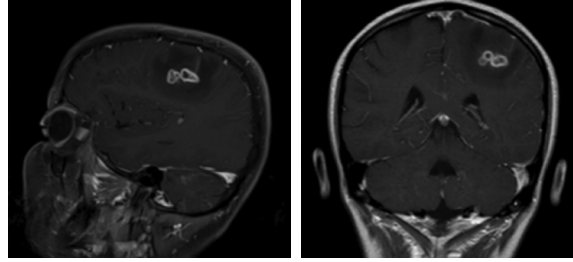
**Olgu 2:** On yedi yaşında kadın hasta, kliniğimize gelişinden 3 ay kadar önce olan ani başlangıçlı sağ kolda güçsüzlük, bunun 1 hafta sonrasında tekrarlayıcı, 5-8 dakika süreli sağ beden yarısında yüzü de içine alan uyuşma şikayetleri ile başvurmuştur. Nörolojik muayenesinde sağ alt ve üst ekstremitede kas gücü -5/5 olarak değerlendirilmiş, derin tendon refleksleri global canlı olarak elde edilmiştir. Çekilen kranyal MRG'de sol serebral hemisferde frontoparietal yerleşimli, temporal loba da uzanım gösteren periferik halkasal kontrast tutan etrafı ödemli multilokule lezyon, sağ frontal lobda da parafalsiyen yerleşimli benzer şekilde tanımlanan lezyon izlenmiştir (Şekil 3). Toraks BT'si akciğer tüberkülozu ile uyumlu bulunmuş, mediastinal lenfadenopatiler saptanmıştır. PPD testi pozitif olan hastaya yapılan bronkoalveolar lavajda tüberkü-



**Şekil 1:** Olgu 1'in supratentorial ve serebellar yerleşimli çok sayıda kontrast tutan lezyonlarına ait koronal kesitli T1 ağırlıklı kontrastlı kranyal MRG

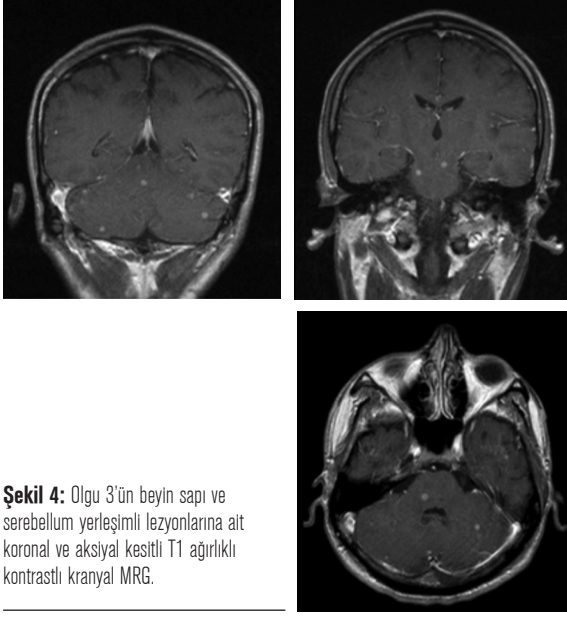


**Şekil 2:** Olgu 1'in beyin sapı yerleşimli kontrast tutulumu olan lezyonuna ait koronal kesitli T1 ağırlıklı kontrastlı kranyal MRG



**Şekil 3:** Olgu 2'nin halkasal kontrast tutulumu olan supratentorial yerleşimli lezyonlarına ait sırasıyla sagittal, koronal, aksiyal kesitli T1 ağırlıklı kontrastlı kranyal MR görüntüleri.

loz basili görülmemiş ve kültürde üreme olmamıştır. Hasta kranyal MRG ve toraks BT bulguları ile MSS tutulumlu tüberküloz (tüberküloz) tanısı almış, izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, pirazinamid 1500 mg/gün, etambutol 1500 mg/günden oluşan dördü antitüberküloz tedavi ve deksametazon 12 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Rutin biyokimya ve ayırıcı tanıya yönelik yapılan diğer incelemeler normal bulunmuştur. Hasta yatırılarak izlenirken sağ kol ve yüz yarımında klonik kasılmalarla şekillenen 2-3 dk süreli kümeler halinde gelen fokal motor nöbetleri görülmüştür. Hastaya levitirasetam 500 mg/gün başlanıp dozu tedricen artırılarak 2000 mg/gün'e yükseltilmiştir. Takipte ayda 1-4 kez sıklıkta fokal motor nöbetleri devam etmiş, levitirasetam dozu 2500 mg/gün'e yükseltilmiştir. Başlangıçtan 8 ay sonra yapılan kontrol kranyal MRG'de sol tarafta tanımlanan lezyonun boyutları aynı izlenmekle birlikte kontrast →



**Şekil 4:** Olgu 3'ün beyin sapı ve serebellum yerleşimli lezyonlarına ait koronal ve aksiyal kesitli T1 ağırlıklı kontrastlı kranyal MRG.

tutulumu azalmış, sağ parafalsiyen lezyon izlenmemiştir. Bir yıl sonraki kranyal MRG'de ise sol hemisferdeki lezyonların boyut, sayı ve kontrast tutulumlarında belirgin farklılık saptanmamıştır. Nöbetlerin nüks etmesi üzerine B6 (piridoksin) tedavisi ilave edilmiştir. Hastanın ilk tanıdan 1 yıl sonra halen levetirasetam 2500 mg/gün, izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün ve prednizolon tedavileri altında kliniğimizin takibi sürmektedir.

**Olgu 3:** Yirmi yedi yaşında erkek hasta, sağ koldan başlayıp sekonder jeneralize olan fokal epileptik nöbet öyküsü nedeniyle kliniğimize başvurmuştur. Öyküsünde 2005 yılından beri Romatoloji Behçet Hastalığı polikliniğinden bilateral üveit nedeniyle takip edildiği ve dirençli üveit nedeniyle infliksimab kullanımının 3.yılında miliyer tüberküloz tanısı alarak (PPD pozitifliği, toraks BT'de miliyer tüberküloz ile uyumlu lezyonlar, bronş lavajında tüberküloz basili üremesi, kemik iliği biyopsileri ile radyolojik ve histolojik olarak tanı doğrulanmış) Göğüs Hastalıkları kliniğinde yatırılarak izlendiği öğrenilmiştir. Hastaya izoniazid 300 mg/gün, rifampisin 600 mg/gün, etambutol 1500 mg/gün, pirazinamid 2000 mg/gün'den oluşan dördümlü antitüberküloz tedavi başlandığı belirlenmiştir. Yatışı esnasında hastanın baş ağrısı ve dengesizlik şikayetleri gelişmesi üzerine yapılan kranyal MRG'de beyin sapı ve serebellumda nodüler tüberkülozla uyumlu lezyonlar izlenmiş olup antitüberküloz tedavisine streptomisin eklenmiştir (Şekil 4). Bronş lavajı kültüründe üreme olması üzerine yapılan antitüberküloz ilaç direnç testinde izoniazid, rifampisin ve streptomisin direnci saptanmış, çoklu ilaç direnci olarak değerlendirilmiştir. Bunun üzerine tedavisi para-aminosalisilikasit (PAS) 12 gr/gün, protionamid 750 mg/gün, ofloksasin 750 mg/gün, sikloserin 750 mg/gün, aminoglikozit haftada 5 gün- 1 gr/gün, etambutol 1500

mg/gün olarak düzenlenmiştir. Kliniğimize başvurusunda yapılan nörolojik muayenesinde sağ gözde vizyon el hareketlerini seçebilme düzeyinde, solda 6/10 olarak değerlendirilmiş, sağ alt ekstremitede taban cildi refleksi lakayt, sağ yüz yarımında hipoestezi ve tandem yürüyüşte beceriksizlik saptanmıştır. Çekilen kontrol kranyal MRG'de mezensefalonda sağ yarımında yaklaşık 2 cm boyutunda kontrast tutulumu olan, progresyon gösteren lezyon saptanmıştır. Paradoksal reaksiyon olarak değerlendirilmiş, üveit nedeniyle almakta olduğu metilprednizolon 20 mg/gün tedavisi deksametazon 12 mg/gün olarak değiştirilmiştir. EEG incelemesi normal sınırlarda olarak değerlendirilmiştir. Hastaya okskarbazepin başlanıp, tedricen artırılarak 900 mg/gün dozuna yükseltilmiştir. Antitüberküloz tedavisi altında olan hastaya yapılan lomber ponksiyon ile incelenen beyin omurilik sıvısında (BOS) hücre görülmemiş, tüberküloz kültüründe üreme olmamış, tüberküloz polimeraz zincir testi (PCR) negatif saptanmış, ancak BOS biyokimyasında proteinde yükseklik ile glukozda düşüklük bulunmuştur. Yine bu dönemde yapılan Quantiferon testi negatif sonuçlanmıştır. Hasta miliyer tüberküloz tanısı aldıktan 20 ay sonra yapılan Kranyal MRG'de mezensefalonda sağ yarımındaki lezyon tamamen regrese olup, kontrast tutan lezyon saptanmamıştır. Hasta bu aşamada PAS, sikloserin, protionamid, moksifloksasin şeklinde düzenlenmiş dördümlü anti tüberküloz tedavi ve okskarbazepin 900 mg/gün tedavileri altında Nöroloji, Göğüs Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları kliniklerinden takiplerini sürdürmektedir.

**Olgu 4:** Otuz iki yaşında kadın hasta, kliniğimize 9 aydır devam eden diz kapaklarında ve ellerde yanma, sol kolda belirgin, avuç içlerinde başlayan, boyun, sırt, diz bölgelerine aralıklı olarak yayılan, saplanıcı karakterde, 3-4 saat süreli ağrı, yorgunluk şikayetleriyle başvurmuştur. Başvuru sırasında yapılan nörolojik muayenesinde özelliğe rastlanmamıştır. Bu şikayetlerle yapılan kranyal MRG'de posterior fossada her iki serebellar hemisferde, ponsta ve supratentorial kortikosubkortikal alanda birkaç adet kontrast tutan milimetrik odak saptanmıştır (Şekil 5). Vaskülit paneli incelemesinde (ANA, anti dsDNA, C-ANCA, P-ANCA, PR3 ANCA, anti-SSA, anti-SSB) ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) değerlerinde anlamlı bulguya rastlanmamıştır. Akciğer grafisi normal, beyin omurilik sıvısında atipik hücre görülmemiş, oligoklonal bant negatif olarak değerlendirilmiştir. Soygeçmişinde tüberküloz öyküsü bulunan hastaya yapılan aside rezistan boyama (ARB) negatif, Quantiferon testi pozitif bulunmuştur. Akciğer bronş lavajında seyrek lenfositler dışında anlamlı bulguya rastlanmamıştır. Bu sonuçlar doğrultusunda şikayetlerinin başlangıcından 1 yıl 3 ay sonra izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve streptomisinden oluşan dördümlü antitüberküloz tedavi →



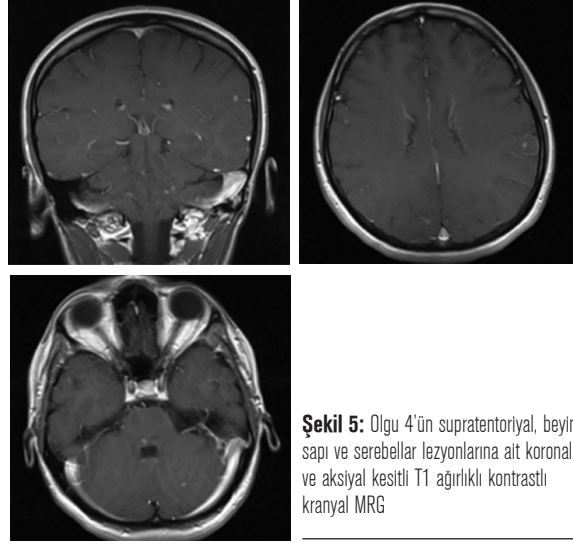
başlanmıştır. Antitüberküloz tedavinin 3. ayında yapılan takibinde yakınmasız olan olguya çekilen kranyal MRG'de önceki incelemede tanımlanan lezyonların tamamen regrese olduğu izlenmiştir.

## TARTIŞMA

Ekstrapulmoner tüberküloz, tüberkülozun plevra, lenf nodları, sinir sistemi, genitoüriner sistem, deri, eklemler, kemikler gibi diğer organları tutulumu olarak tanımlanmaktadır. Tanı en az bir vücut örneğinde tüberküloz basili gösterilmesi veya ekstrapulmoner tüberküloz ile tutarlı güçlü klinik veya histolojik kanıt ile konulmaktadır.<sup>14</sup> Yapılan çalışmalara göre en sık karşılaşılan şikayetler iştahsızlık, kilo kaybı, ateş, baş ağrısı, kusma, fotofobi şeklinde sayılırken, en sık klinik bulgular ise ense sertliği, konfüzyon, koma, herhangi bir kafa çifti tutulumu, hemiparezi, paraparezi, epileptik nöbetler, denge ve yürüme bozuklukları şeklinde sıralanmaktadır.<sup>5,8,10,11</sup>

Bizim hastalarımızda nörolojik belirtiler literatürde tanımlandığı gibi oldukça değişken olmuştur. Asemptomatik olgumuzun varlığının yanısıra, olgularımızda hemiparezi/hemihipoestezi, epilepsi nöbetleri de izlenmiştir. Nonspesifik yakınmalarla başvuran son olgumuzda ise tanısız sorun dikkati çekmiştir. Bu dört olgu bize, nörotüberkülozun farklı nörolojik semptomlar, nonspesifik belirtilerle karşımıza çıkabileceğini ve hatta nörolojik yakınma olmaksızın kranyal tutulumun olabileceğini göstermiştir.

Son olguda olduğu gibi, MSS tüberkülozları nöroloji pratiğinde sıklıkla görüntüleme bulgularının ayırıcı tanısında gündeme gelmektedir. Değişken klinik belirtilerle seyreden ve MSS görüntülemelerinde multipl ve kontrast tutan lezyonlar görülen olgular detaylı araştırma ve tartışmalara yol açmakta ve tüberkülozlar da bu tartışmanın bir parçası olmaktadır. Ancak tüberküloz teşhisi, pratiğimizde sık konulmamaktadır. Diğer taraftan, beynin BT ve MR ile görüntülenmesi, MSS tüberkülozuna bağlı patolojik değişikliklerin ve komplikasyonların gösterilmesinde oldukça sık kullanılmaktadır. Yüz kırk iki çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada kranyal BT'de %91,7 oranı ile hidrosefali en sık olarak görülmüş, bunu %10,4 ile serebral enfarkt ve beyin ödemi, %9,7 ile meningeal ve parankimal tutulum, %8,2 ile bazal sisterna tutulumu, %5,9 ile serebral atrofi, %5,2 ile tüberküloz takip etmiş, %2,2'sinde normal bulunmuştur. Yine aynı çalışmada yapılan kranyal MR görüntülemelerinde ise olguların %75,7'sinde hidrosefali, %48,4'ünde meningeal ve parankimal tutulum, %30,2'sinde serebral enfarkt, %15,1'inde tüberküloz, %6'sında serebral atrofi saptanmıştır.<sup>10</sup> Bu çalışmada görüldüğü üzere, tüberkülozlar MSS tüberkülozunun nadir görülen lez-



**Şekil 5:** Olgu 4'ün supratentorial, beyin sapı ve serebellar lezyonlarına ait koronal ve aksiyal kesitli T1 ağırlıklı kontrastlı kranyal MRG

yon şeklindedir. Bizim olgularımızda da tanı aşamasında kranyal MRG'nin tartışmasız önemli bir yeri olmuştur. Tüberkülozların radyolojik görünüşleri, incelemeye ve incelemenin zamanlamasına bağlı olarak değişken olabilmektedir. Ancak, hiçbir görünüm tüberküloz için patognomonik değildir. Tüberkülozlar daha çok parietal ve frontal yerleşim eğilimindedirler. Olgularımızın üçünde tüberkülozların infratentorial yerleşimli olmaları gibi atipik özellikler bulunduğu tanı daha da güç olabilmektedir.<sup>6,8,12</sup> Akılda tutulması gereken, tüberkülozların büyüyen granülomalar olduğu ve erken evre BT'nin tamamen normal olabileceğidir.<sup>15</sup> Erken evrede meningoensefalitler, mantar menenjitleri (kriptokokozis, histoplazmozis, blastomikozis, koksidioidomikozis), viral meningoensefalitler (herpes simpleks, kabakulak), parameningeal enfeksiyonlar (sfenoid sinüzit, beyin apsesi), tam tedavi edilmemiş bakteri menenjitleri, nörosifiliz, neoplastik menenjit (lenfoma, karsinoma) akla gelirken, tüberkülozların kazeifiye olduğu evrede, sistiserkoz, piyojenik abseler, glioma, lenfoma, metastazlar, nörosarkoidoz, nörobruselloz ve hatta demiyelinizan hastalıklar ayırıcı tanıda yer almaktadır.<sup>2,4</sup> Bu nedenle tüberküloz tanısı konmuş hastalarda tipik radyolojik görünüşler karşısında tanı koymak daha kolay olurken, öncesinde tüberküloz tanısı olmayan (akciğer tüberkülozu, vb.) hastalarda tanı koymak güçleşmektedir.

Endemik bölgelerde yaşayanlarda, immun baskılanması olanlarda ve HIV hastalarında bu olasılık öncelikli düşünülmelidir. Olgularımızda ayırıcı tanıya yönelik yukarıda bahsedilen diğer incelemeler yapılmış ve diğer tanı olasılıkları dışlanmıştır. Tanısız testlerin pek çoğu bu olgularda olduğu gibi tek başına yeterli kanıt sunamamaktadır. MSS biyopsisi ise her zaman uygulanabilen ve sonuç veren bir uygulama değildir. Antitüberküloz tedavi altında olan hastalarda histolojik olarak tanıyı doğrulamak her zaman mümkün olmamakta; bu durumda antitüberküloz tedaviye verilen →

olumlu yanıt, lezyonlarda izlenen radyolojik gerileme tanıyı desteklemekte önem kazanmaktadır. Görüldüğü üzere olgularımızın hiçbirinde doku örneğinde tüberküloz gösterilememiştir.

Tüberküloz tedavisinin amaçları hastayı tedavi etmek, yaşam kalitesi ve üretkenliğini artırmak yanında, aktif tüberküloz ve geç etkileri nedeniyle oluşabilecek ölümü, tüberküloz nüksünü, ilaç direnci gelişimi ve yayılımını engellemek, tüberkülozun diğer insanlara yayılımını azaltmaktır. Antitüberküloz tedaviye hangi hastalık evresinde başlandığı, hastalığın seyriyi belirleyen en önemli faktörlerden biridir. British Medical Research Council'in modifiye edilmiş evreleme kriterlerine göre Evre 1'de tedavi altına alınmış hastalarda mortalite hemen hiç görülmemekle birlikte sekel kalma oranları da oldukça düşüktür (Tablo 1). Evre 3'te ise vakaların yaklaşık yarısı ölmekte ve geri kalanlarda ciddi sekeller oluşmaktadır.<sup>8</sup> Tedavi edilmediğinde intrakranyal tüberküloz 1-8 hafta içinde ölümlü sonuçlanabilmektedir. Buna göre bizim hastalarımızın ikisinin Evre 1'de, diğer ikisinin ise Evre 2'de yakalanmış olması, antitüberküloz tedaviden fayda görmelerinin asıl nedenini ortaya koymaktadır.

Tüberküloz tanısıyla kayıt altına alınan hastalar, kayıt anında, daha öncesinde antitüberküloz tedavi alıp almadığına göre, eğer aldıysa tedavi sonucu alt gruplarına göre sınıflandırılmaktadır (Tablo 2). Bizim olgularımıza baktığımızda hepsinin yeni tanı aldığını görmekteyiz. Yeni tanı alan hastalar, yüksek prevalansta izoniazid direnci olan yerlerde yaşamaları ve ilaç direnci olan tüberküloz hastası ile temas sonrası aktif tüberküloz geliştirmeleri dışında ilaç duyarlı olarak kabul edilmektedirler.<sup>14</sup> Ancak üçüncü olgumuzda bu iki durum da bulunmuyor olmasına rağmen, antitüberküloz tedavi altındayken bronkoalveolar lavaj sıvısından alınan kültürde üreme olması sonrasında hastada çoklu ilaç direnci saptanmış ve antitüberküloz tedavisi yeniden düzenlenmiştir.

Intrakranyal tüberkülozların tedavisinde antitüberküloz ilaçların kullanılması herkesçe kabul ediliyor olmasına karşın herkesin mutabık olduğu bir tedavi şeması bulunmamaktadır. Baş ağrısı, progresif nörolojik defisit, epileptik nöbet gibi aktif lezyonu düşündürcek klinik bulgular veya görüntülemelerde perilezyoner ödem ve yeni lezyon ortaya çıkışı tedaviye devam etmeyi gerektirmektedir.<sup>16</sup> Kullanılan antitüberküloz ilaçlar aynıdır, ancak genellikle daha fazla sayıda ilaçla daha uzun süre tedavi gerekmektedir. Burada ilaçların kan beyin bariyerini geçmesi de bir başka önemli

hususdur. Rifampisin BOS'a her zaman geçerken, etambutol, streptomisin, izoniazid ve pirazinamid BOS'a meninkslerde inflamasyon varlığında geçerler.<sup>1,8,17</sup> Çalışmalarda nörotüberküloz tedavisinin 2 ay izoniazid, rifampisin, pirazinamid, streptomisin ve ardından 7 ay rifampisin ve izoniazid şeklinde sürdürüldüğünden bahsedilmektedir.<sup>6</sup> İngiliz ve Amerikan Toraks Derneklerinin tedavi rehberleri de dört ilaçla yoğun tedavinin ardından iki ilaçla uzun idame tedavisi önermektedir.<sup>8</sup> Toplam sürenin en çok 9-12 ay olması en çok kabul gören yaklaşımdır. Yapılan az sayıda çalışmada 6-12 aylık antitüberküloz tedavi ile intrakranyal lezyonlarda hastaların %80-100'ünde tamamen regresyon izlendiği saptanmıştır. Hindistan'da yapılan bir çalışmada ise bu oran 24 aylık tedavi ile %54'lerde kalmıştır. Katar'da 16 hasta ile yapılan çalışmada ise 18 aylık tedavi ile hastaların %80'inde lezyonlar kaybolmuştur.<sup>12</sup> Bir diğer çalışmada ise bunun aksine 18 aylık tedavi ile hastaların %69,2'sinde rezidüel lezyonlar izlenmiştir.<sup>15</sup> Bizim olgularımıza baktığımızda birinci olguda antitüberküloz tedaviye 2 yıl devam edildiği ancak lezyonların tamamen regrese olmadığı, ikinci olgunun ise antitüberküloz tedavisinin birinci yılında olduğu ancak tüberkülozların tamamen kaybolmadığı, üçüncü olguda tedavinin 20. ayında lezyonların gerilemekle birlikte sebat ettiği, son olguda ise tedavinin 3. ayında lezyonların tamamen regrese olduğu izlenmiştir. Çalışmalarda da, bizim olgularımızda olduğu gibi klinik ve radyolojik tedavi yanıtlarının farklı olabileceği, asemptomatik hastalarda bile rezidüel lezyonlara rastlanabileceğinden bahsedilmektedir.<sup>15</sup> Burada radyolojik ve klinik bulguların her zaman eş zamanlı düzelmeyeceği, radyolojik iyileşmenin klinik iyileşmeyi takip edebileceği ve önerilen sürelerde antitüberküloz tedavi uygulanması halinde de görüntülemelerde lezyonların sebat edebileceği unutulmamalıdır.

## SONUÇ

Nöroloji pratiğinde tüberküloz giderek daha az yer tutmaktadır, ancak tüberküloz radyolojik bir ayrıncı tanı olarak sıkça sözü edilen bir durum olmaktadır. Bu yazıda, nörotüberküloz tanısı ile takip edilen dört olgu üzerinden sinir sistemi tüberkülozlarının klinik, radyolojik bulguları ve tedavi yanıtları gözden geçirilerek nöroloji uzmanları için konu güncel tutulmaya çalışılmıştır. Ayrıca erken evrede tedaviye başlamanın hayat kurtarıcı vasfının bulunduğu ve herkesçe kabul görecektir tedavi protokollerinin belirlenmesi gerektiğine dikkat çekmek istenmiştir.

\* Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

i	İLETİŞİM İÇİN: Mecbure Nalbantoğlu İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul mecbure03@hotmail.com
✓	GÖNDERDİĞİ TARİH: 26 / 03 / 2013 • KABUL TARİHİ: 18 / 02 / 2014

## KAYNAKLAR

1. Otkun M. Tüberküloz tedavisinde temel ilkeler ve direnç sorunu. *Klimik Dergisi* 2001; 14: 71-82.
2. Öncel S. Merkezi sinir sistemi tüberkülozu. *Klinik Pediatri* 2010; 45: 43-52.
3. Gasparetto EL, Tazoniero P, Neto AC. Disseminated tuberculosis in a pregnant woman presenting with numerous brain tuberculomas. *Arq Neuropsiquatr* 2003; 61: 855-858.
4. Park HS, Song YJ. Multiple tuberculoma involving the brain and spinal cord in a patient with miliary pulmonary tuberculosis. *J Korean Neurosurg Soc* 2008; 44: 36-39.
5. Ceylan E, Gencer M. Miliary tuberculosis associated with multiple intracranial tuberculomas. *Tohoku J Exp Med* 2005; 205: 367-370.
6. Koçer B, Ertürk Ö, Duman T, et al. Santral sinir sistemi tutulumu ile ortaya çıkan bir dissemine tüberküloz olgusu. *Solunum Hastalıkları* 2002; 13: 297-302.
7. Takahashi T, Tamura M, Takasu T. The PCR-Based Diagnosis of Central Nervous System Tuberculosis: Up to Date. *Tuberc Res Treat* 2012; 2012: 1-17.
8. Hoşoğlu S. Menenjit ve merkezi sinir sistemi tüberkülozu. In: *Toraks Kitapları* 2010; 11: 313-328.
9. Thwaites GE, Schoeman JF. Update on tuberculosis of the central nervous system: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2009; 30: 745-754.
10. Taşkesen M, Taş MA, Ecer S, Özbek MN, Yaramış A. Tüberküloz menenjitli çocuklarda kranial tomografi ve kranial magnetik rezonans bulgularının irdelenmesi 2005; 32: 117-122.
11. Özge A, Mısırlı H, Erenoğlu NY. Serebral Tüberküloz. *Düşünen Adam* 1998; 11: 58-61.
12. Idris MNA, Sokrab TEO, Arbab MAR, et al. Tuberculoma of the brain: a series of 16 cases treated with anti-tuberculosis drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11: 91-95.
13. Börekçi Ş, Başel H, Umut S, Yeni SN. Multiple intrakranial tüberkülozlu olguda tedavi altında pons tüberküloz progresyonu. *Klinik Tıp Solunum Aktüel* 2010; 1: 9-12.
14. World Health Organization. Treatment of tuberculosis: guidelines-4th ed. WHO/HTM/TB/2009.420, 2010; 25-58.
15. Lwakatare FA, John G. Imaging features of brain tuberculoma in Tanzania: case report and literature review. *Afr Health Sci* 2003; 3: 131-135.
16. Poonnoose SI, Rajshekhar V. Rate of resolution of histologically verified intracranial tuberculomas. *Neurosurgery* 2003; 53: 873-879.
17. Arbex MA, Varella MCL, Siquera HR, Mello FAF. Antituberculosis drugs: Drug interactions, adverse effects, and use in special situations. *J Bras Pneumol* 2010; 36: 626-640.
18. British Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. *BMJ* 1948; 1: 582-597.
19. Thwaites GE, Hien TT. Tuberculous meningitis: many questions, too few answers. *Lancet Neurol* 2005; 4: 160-170.