Tüberkülozda Paradoks Yanıt, Peki Ama Ne Zaman?

Paradoxical Progression in Tuberculosis, but When?

Halime ARAZ¹ (iD), Aliye BAŞTUĞ¹ (iD), Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ² (iD), Süleyman KOÇ³ (iD), Adalet AYPAK¹ (iD), Hürrem BODUR¹ (iD)

¹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

² Hitit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Çorum, Türkiye

³ Rize Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Rize, Türkiye

Makale atfı: Araz H, Baştuğ A, Kocagül Çelikbaş A, Koç S, Aypak A, Bodur H. Tüberkülozda paradoks yanıt, peki ama ne zaman? FLORA 2021;26(4):772-7.

ÖZ

Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu ekstrapulmoner tüberkülozun en önemli ve en ciddi klinik formudur. Paradoks yanıt genellikle (%83) ekstrapulmoner tüberkülozda görülmekte olup, kötüleşme bulguları sıklıkla tedavinin ikinci ayında ortaya çıkmaktadır. Bu yazıda anti-tüberküloz tedavinin beşinci ayında ortaya çıkan bir paradoks yanıt olgusu anlatılmış olup, paradoks yanıtın beklenenden uzun süre sonra da gelişebileceğine dikkat çekmek istenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Santral Sinir Sistemi Tüberkülozu; İmmün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu; Enfeksiyon

ABSTRACT

Paradoxical Progression in Tuberculosis, but When?

Halime ARAZ¹, Aliye BAŞTUĞ¹, Aysel KOCAGÜL ÇELİKBAŞ², Süleyman KOÇ³, Adalet AYPAK¹, Hürrem BODUR¹

¹ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Health Sciences University Ankara State Hospital, Ankara, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hitit University Faculty of Medicine, Çorum, Turkey

³ Clinic of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Rize State Hospital, Rize, Turkey

Central Nervous System Tuberculosis is the most important and most serious clinical form of extrapulmonary tuberculosis. Paradoxical response is usually seen (83%) in extrapulmonary tuberculosis, and worsening findings often occur in the second month of treatment. In our report, a case of paradoxical response that occurred in the fifth month of antituberculosis treatment was described, and it was aimed to draw attention to the fact that paradoxical response may develop later than expected.

Key Words: Central Nervous System Tuberculosis; Immune reconstitution inflammatory syndrome; Infection

GİRİŞ

Tüberküloz (TB) tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de halen önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Santral sinir sistemi tüberkülozu ekstrapulmoner tüberkülozun en önemli ve en ciddi klinik formudur. Tanı, tedavi ve takibinde birçok zorlukla karşılaşmaktadır. Paradoks yanıt bu zorluklardan biridir.

Tüberküloz tedavisi esnasında konağın verdiği immün yanıtı cevaben klinik ve radyolojik olarak yeni gelişen semptom ve lezyonların olması paradoks yanıt olarak adlandırılmaktadır^[1]. Paradoks yanıt genellikle (%83) ekstrapulmoner tüberkülozda görülmekte olup, kötüleşme bulguları sıklıkla tedavinin ikinci ayında ortaya çıkmaktadır^[2]. Ancak paradoks yanıtın süresi ve şiddeti çok değişken olabilmektedir. Literatürde nadiren tedavi sonrası altıncı aya kadar gelişen olgular bildirilmiştir^[3].

Paradoks yanıt hekimde tanının doğruluğu ve tedavinin başarısı ile ilgili endişe uyandırdığı için klinik açıdan önemlidir. Bu raporda TB tedavisinin geç dönemlerinde paradoks yanıt gözlenen olgu bildirilmiş olup, paradoks yanıtın beklenenden uzun süre sonra da gelişebileceğine dikkat çekmek istenmiştir.

OLGU SUNUMU

Otuz dört yaşında kadın hasta, dört-beş gün önce başlayan ateş, baş ağrısı, ellerde ve kollarda uyuşma şikayetleri ile hospitalize edildi. Öz geçmişi ve soy geçmişi sorgulandığında, 18 yıldır evli olduğu, ancak gebe kalamadığı, bir hafta önce orta kulak infeksiyonu geçirdiği, babasında da geçirilmiş tüberküloz olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde, ateşi 38°C, bilinci açık, ense sertliği, Kerning, Brudzinski negatif ve nörolojik muayene normal olarak saptandı. Laboratuvar testlerinde; lökosit 3000/mm³, nötrofil %72, sedimentasyon 10 saat,

CRP:13 mg/L (0-5), saptandı. Tüberkülin deri testi (TDT): 0 mm, QuantiFERON-TB-Gold testi ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) serolojisi negatif olarak sonuçlandı. Yatışını takiben hastaya lomber ponksiyon (LP) planlandı. Göz dibi muayenesinde bilateral papil ödem saptanması nedeniyle kontrastsız kranial bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülemesi yapıldı. Akut intrakranial hemoraji ile uyumlu görünüm saptanmadı, akut infarkt bulgusu bu aşamada saptanmamış olup klinik bulgu var ise difüzyon manyetik rezonans görüntülemesi (MR) tetkiki önerilir, bazal sistemler açıktır, hemisferik kortikal sulcuslar normal genişliktedir, 3 ve lateral ventriküller normal konum ve boyuttur olarak sonuçlandı. Bilateral papil ödemi olması nedeniyle hastaya LP yapılmadı; ampirik olarak meropenem, vankomisin ve asiklovir tedavileri başlandı. Bir hafta öncesinde geçirilmiş orta kulak iltihabı öyküsü olması nedeniyle temporal BT planlandı ve kulak burun boğaz (KBB) hastalıklarına konsülte edildi. Temporal BT; sol mastoid hücrelerde opasifikasyon, sağ timpanik membran kalın ve defektif görünümündedir, sol orta kulakta ve mastoid antrumunda yumuşak doku izlenmiştir ve solda tegment timpani erodedir şeklinde raporlandı. KBB'nin mevcut tedavinin dışında ek önerisi olmadı. Kranial MRG istendi. Takipte ateşi 39.9°C'ye kadar yükseldi ve antibiyotik tedavilerinin dördüncü gününde halen ateş yanıtı alınamadı. Kontrastlı Kranial MRG'de bilateral serebeller hemisferlerde, bilateral derin temporal lobda beyaz cevherde, bilateral optik radyasyoda, frontoparietal subkortikal alanlar, sağ talamusta dağınık yerleşimli multiple en büyüğü yaklaşık 7-8 mm çapta T1A sekanslarda hipointens, T2A sekanslarda santrali hipointens, periferi hafif hiperintens, periferik kalın halka şeklinde kontrastlanan bazılarında nodüler kontrastlanma olduğu görülen multiple lezyonlar izlendi. Lezyonun özellikte T2A sekanslardaki santral kesimlerdeki hipointensitesi nedeni ile TB granü-

Şekil 1. Tanı anında T2 Aksiyel-FLAIR MR görüntüleri.

lomları öncelikle düşünüldü (Şekil 1). Solda orta kulakta özellikle epitimpanium düzleminde temporal kemik durasında periferik kontrastlanan inflamasyon-infeksiyona sekonder kontrastlanma izlendi. Toraks BT'de; bilateral akciğerlerde milier nodüller ve retiküler opasiteler, sağ akciğer orta lob lateral segmentte 5 mm, üst lob posterior segmentte 4 mm çapında nodüller izlendi. Ayrıca sağ akciğer üst lob apikal segmentte parankimal bant saptandı.

LP yapılamayan hastaya beyin cerrahisi, kulak burun boğaz hastalıkları, nöroloji, göğüs hastalıkları, radyoloji ile konsey yapılarak olası ayırıcı tanıları tartışıldı. Kraniyal MRG'deki multipl ring tarzında kontrastlanmanın ön planda TB lehine bir bulgu olduğu, Toraks BT'deki nodüller ve babasında geçirilmiş TB öyküsü nedeniyle tedaviden tanıya gitme kararı alındı. Hastaya izoniiazid 1x300 mg, rifampisin 600 mg/gün, etambutol 900 mg/gün ve pirazinamid 1500 mg/gün ve metil prednizolon 80 mg/gün başlandı. Tüberküloz tedavisinin dördüncü gününde göz dibi bakımında pupil stazının kaybolduğu belirtildi. Hastaya LP yapıldı. Bos basıncı artmış, görünümü berrak, mikroskopisinde 90/mm³ lökosit saptandı. Beyin omurilik sıvısı (BOS) glikozu 42 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 116 mg/dL) ve protein 85 mg/dL (15-45 mg/dL) olarak sonuçlandı. BOS örneği Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Referans Laboratuvarı'na (THSK-RL) gönderilerek santral sinir sistemi (SSS) multiplex polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) testi, asidorezistan basil boyaması (ARB), TB PZR, TB kültürü çalışılması istendi. Ayrıca, ayırıcı tanıları açısından BOS örneğinde toxoplazma gondi Sabin Fieldman Dye (SFD) testi, titreli VDRL, Brucella PZR ve tüp agglütinasyon testi, sarkoidoz açısından anjiyotensin converting

enzim (ACE) düzeyi, kriptokok PZR, malignite açısından sitolojik inceleme planlandı. Tüberküloz PZR pozitif, diğer tüm sonuçlar negatif olarak sonuçlandı.

Tüberküloz tedavisinin yedinci gününde hastanın ateşi düştü. Meropenem + asiklovir + vankomisin tedavileri ateş cevabı alındıktan sonra toplam 10 gün aldıktan sonra kesildi. Hasta ateşsiz onuncu gününde tüberküloz tedavisini 9 aya tamamlaması ve poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi. Poliklinik takiplerine düzenli olarak başvuran hastada ilaç yan etkileri saptanmadı.

Tüberküloz tedavisinin beşinci ayında çekilen kontrol MRG'nin karşılaştırmalı değerlendirilmesinde infratentoriyal lezyonların kaybolduğu ancak supratentoriyal lezyonların bir kısmında boyut artışı ve yeni lezyon geliştiği gözlemlendi (Şekil 2). Eşlik eden ateş, yeni gelişen bir semptom ve laboratuvar bulgularında anormallik olmayan hasta kliniğimize yeniden yatırıldı. Hastaya tekrar LP yapıldı. BOS basıncı normal, görünümü berrak, mikroskopisinde ve biyokimyasal testlerinde özellik yoktu. Olası ayırıcı tanıları için toxoplazma gondi SFD testi, titreli VDRL, Brucella PZR ve tüp agglütinasyon testi, sarkoidoz açısından ACE düzeyi, kriptokok PZR, ilaç direnci açısından THSK-RL'ye BOS tetkikleri gönderildi. BOS sitolojik incelemesi tekrarlandı. Tüm tetkikler negatif olarak sonuçlandı. Tedavisine devam etmesi önerilerek 1 ay sonrasında kontrol kranial MRG önerildi. Tekrarlanan MRG tedavinin beşinci ayında çekilen MRG ile karşılaştırılarak değerlendirildiğinde lezyonların kendiliğinden gerilediği görüldü (Şekil 3). Tedavinin beşinci ayındaki lezyonların artışı paradoks yanıt olarak değerlendirildi. Hastanın tıbbi bilgilerinin bilimsel platformlarda kullanılması için kendisinden onam alınmıştır.

Şekil 2. Tedavinin beşinci ayında T2 Aksiyel-FLAIR MR görüntüleri.

Şekil 3. Tedavinin altıncı ayında T2 Aksiyel-FLAIR MR görüntüler.

TARTIŞMA

Paradoks yanıt, ilk defa 1955 yılında Choremis ve arkadaşları tarafından TB tedavisi alan çocuklarda tarif edilmiştir^[1]. Uygun tedaviye rağmen, bazı TB hastalarında klinik veya radyolojik kötüleşmenin nedeni tam olarak gösterilememiştir ancak bu durumdan, basillerin parçalanmasıyla açığa çıkan tüberkülo-protein ve bazı duvar elemanlarına karşı oluşan immünolojik mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır^[2,4,5]. Bu tür olgularda miliyer TB, santral sinir sistemi tüberkülozu (tüm olguların %49'u) veya HIV enfeksiyonu olması da bu görüşü desteklemektedir. HIV enfekte olmayan hastalarda da bildirilmiştir^[6].

Paradoks yanıt genellikle (%83) ekstrapulmoner tüberkülozda görülür^[2]. En sık lenf nodu tüberkülozu tedavisi sırasında görülmekle birlikte psoas absesi gibi farklı klinik formlarda da gösterilmiştir^[7]. Farklı çalışmalarda paradoks yanıt insidansı tüm TB klinik türlerinde %4.5-30 oranında bildirilmiştir. Ayrıca, yetişkinlerde, lenf nodu tüberkülozunda, kültür pozitif tüberkülozda ve HIV pozitif hastalarda paradoks yanıt gelişiminin daha sık olduğu raporlanmıştır^[2,8]. HIV enfekte olmayan hastalarda yapılan farklı çalışmalarda %16-18 oranlarında paradoks yanıt geliştiği gösterilmiştir^[4,9]. Birçok çalışmada lenf nodu tüberkülozunda sıklıkla ortaya çıksa da Hindistan'da kesin tanı konulan TB menenjitli 34 hastanın yer aldığı bir çalışmada hastaların 22'sinde paradoks yanıt geliştiği bildirilmiştir^[10]. Bu raporda da TB menenjitli bir hastada gelişen paradoks yanıt bildirilmektedir.

Paradoks yanıtın gözlenebildiği zaman aralığı oldukça geniştir. Sıklıkla tedavinin ikinci ayında ortaya çıktığı gösterilmiştir, ancak bir ay kadar kısa süre sonra gelişen vakalar olduğu gibi 12 ay sonra, hatta anti-tüberküloz tedavinin tamamlanmasından, sonra bile ortaya çıkabildiği raporlanmıştır^[2,4,9-14].

Hastamızda paradoks yanıt tedavinin beşinci ayında gelişmiş olup çalışmalara bakıldığında ortalama gelişme süresinden daha uzun bir sürede ortaya çıktığı görülmektedir.

Paradoks yanıtta görülen lezyonlar genellikle rutin olarak yapılan görüntüleme takiplerinde insidental olarak veya antitüberküloz tedavi sırasında yeni nörolojik bulgular ortaya çıktığında saptanmaktadır^[2]. Hindistan'dan bildirilen paradoks yanıt gelişen TB menenjitli hastaların yaklaşık yarısında yeni patolojik semptom ve bulgular gelişmiş, klinik bozulma olduğu raporlanmıştır. Ayrıca paradoks yanıt gelişimi kadın cinsiyet, yüksek BOS glikozu ve Bacillus Calmette- Guérine (BCG) aşısı ile ilişkili bulunmuştur^[10]. Baska bir çalışmada ise anemi, lenfopeni ve hipoalbuminemi risk faktörü olarak bildirilmiştir^[15]. Olgumuzda literatürde tanımlanan risk faktörlerinin hiçbirisi bulunmamakta idi. Ayrıca, yeni gelişen semptomu olmayan hastada tedavi yanıtının değerlendirilmesi için çekilen kontrol MRG'de mevcut lezyonlarından bazılarının büyüdüğü ve yeni lezyonların geliştiği görüldü. Literatürde Kranyal MRG'de TB'ye spesifik bulgular serebral tüberkülomlar, sıklıkla çevresinde ödem ve kontrast tutulumu olan, makroskopik olarak sınırları belirgin, sıklıkla boyutları 1 cm'den küçük, gri, sert nodüller ve sıklıkla etrafı beyaz, ortası kazeifikasyona bağlı olarak gri renkte ve genellikle solid halka şeklinde görüldüğü belirtilmiştir^[16,17]. Olgumuzun görüntülemelerinde bilateral serebeller hemisferlerde dağınık yerleşimli, çevresel halka tarzında nodüler kontrast tutulumu olan ve lezyon merkezinde kazeifikasyon nekrozu ile uyumlu hipodens görünüme sahip multipl 7-8 mm çapta nodüler lezyonların olması TB menenjitine lehine bir bulgu olup antitüberküloz tedavinin başlanmasını sağlamıştır. Paradoks yanıt evresinde de infratentoriyal lezyonların kaybolduğu ancak supratentoriyal lezyonların bir kısmında boyut artışı ve yeni lezyon geliştiği gözlenmiştir.

Literatürde paradoks yanıtın erken tanınması ve sistemik kortikosteroid tedavisi ile daha olumlu sonuçlar alınabildiğini bildirmiştir^[11,12,18,19]. Paradoks yanıt meydana geldiğinde, antitüberküloz tedavide değişiklik yapılmasına veya tedavinin kesilmesine gerek yoktur. Bizim olgumuzda lezyonlar antitüberküloz tedavi altında kendiliğinden gerilemiş, ek tedavilere ihtiyaç duyulmamıştır.

Ülkemizde antitüberküloz ilaçlara direnç önemli bir sorundur^[15]. Bir olasılık olarak, hastamızın dirençli bir suş ile infekte olduğu ve antitüberküloz tedaviye yanıt vermediğinden radyolojik lezyonlarda progresyonun ortaya çıktığı düşünülebilir. Böyle bir hatalı tanımlama, hastanın tedavisinin etkisiz kabul edilerek kesilmesine ya da değiştirilmesine yol açabilir. Paradoks yanıt tanısının konulmasında diğer olasılıkların (hastanın ilaçlarını düzenli alması, başka bir hastalık olmaması, mikrobiyolojik tanı varlığı) ekarte edilmesi gereklidir.

SONUÇ

Sonuç olarak olgumuz santral sinir sistemi tüberkülozu olan hastaların takibinde radyolojik değerlendirmeler önemli olmakla birlikte hastanın klinik durumu ve paradoks yanıtın beklenenden geç dönemde gelişebileceğini göstermesi bakımından önem arz etmektedir. Tüberküloz menenjitli hastalarda paradoks yanıt gelişebileceği akılda bulundurulmalı ve antitüberküloz tedavi tamamlandıktan sonra bile bu hastalar gözlem altında tutulmalıdır.

TEŞEKKÜR

Olgumuza radyoloji desteğinden dolayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi radyoloji bölümünden Prof. Dr. Hatice Gül Çetin Hatipoğlu'na teşekkür ederiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: AB, HA, AKÇ, HB

Analiz/Yorum: HA, AB, AA

Veri sağlama: SK, HA

Yazım: HA, AB

Gözden Geçirme ve Düzeltme: AB, AKÇ, AA, HB

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. Warner JF. Cerebral tuberculoma developing during treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* (London, England) 1980;2(8185):84.
2. Cheng VC, Ho PL, Lee RA, Chan KS, Chan KK, Woo PC, et al. Clinical spectrum of paradoxical deterioration during antituberculosis therapy in non-HIV-infected patients. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the Eur Soc Clin Microbiol 2002;21(11):803-9.
3. Yalcinsoy M, Baran A, Bilgin S, Afsar BB, Celenk O, Esen Akkaya M. Increase in size of lymph nodes or occurrence of new lymphadenopathy during antituberculosis chemotherapy: paradoxical response. *Mikrobiyol Bul* 2013;47(2):385-7.
4. Yu SN, Cho OH, Park KH, Jung J, Kim YK, Lee JY, et al. Late paradoxical lymph node enlargement during and after anti-tuberculosis treatment in non-HIV-infected patients. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberc Lung Dis* 2015;19(11):1388-94.
5. Lee LPY, Chiu WK, Chan HB. Enlarging tuberculous lymph node despite treatment: improving or deteriorating? *HK J Paediatr (New Series)* 2009;14:42-5.
6. Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, Dart S, Bannister B, Johnson MA, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59(8):704-7.
7. Yamada G, Nishikiori H, Fujii M, Inomata S, Chiba H, Hirokawa N, et al. Systemic lymph node tuberculosis presenting with an aseptic psoas abscess caused by a paradoxical reaction after nine months of antituberculosis treatment: a case report. *J Med Case Rep* 2013;7:72.
8. Brown CS, Smith CJ, Breen RA, Ormerod LP, Mittal R, Fisk M, et al. Determinants of treatment-related paradoxical reactions during anti-tuberculosis therapy: a case control study. *BMC Infect Dis* 2016;16:479.
9. Jeon K, Choi WI, An JS, Lim SY, Kim WJ, Park GM, et al. Paradoxical response in HIV-negative patients with pleural tuberculosis: a retrospective multicentre study. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberc Lung Dis* 2012;16(6):846-51.
10. Kalita J, Prasad S, Misra UK. Predictors of paradoxical tuberculoma in tuberculous meningitis. *The international journal of tuberculosis and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberc Lung Dis* 2014;18(4):486-91.
11. Shah I, Borse S. Paradoxical tuberculomas after completion of antituberculous treatment. *Trop Med Health* 2012;40(1):15-7.
12. Chang T, Rodrigo C, Ranawaka N, Atukorala I. Multiple ring-enhancing cerebral lesions in systemic lupus erythematosus: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6(1):172.

13. Lees AJ, MacLeod AF, Marshall J. Cerebral tuberculomas developing during treatment of tuberculous meningitis. *Lancet* (London, England) 1980;1(8180):1208-11.
14. Teoh R, Humphries MJ, O'Mahony G. Symptomatic intracranial tuberculoma developing during treatment of tuberculosis: a report of 10 patients and review of the literature. *Quarterly J Med* 1987;63(241):449-60.
15. Gonlugur U, Kosar S, Mirici A. Paradoxical radiologic progression despite appropriate anti-tuberculous therapy. *Mikrobiyol Bul* 2012;46(2):299-303.
16. Hejazi N, Hassler W. Multiple intracranial tuberculomas with atypical response to tuberculostatic chemotherapy: literature review and a case report. *Infection* 1997;25:233-9.
17. Sonmez G, Ozturk E, Sildiroglu HO, Mutlu H, Cuce F, Güney Şenol M, et al. MRI findings of intracranial tuberculomas. *Clin Imaging* 2008;32:88-92.
18. Dube MP, Holtom PD, Larsen RA. Tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992;93(5):520-4.
19. Özer M, Özsürekli Y, Cengiz AB, Emiralioğlu N, Doğru D, Oğuz KK, et al. A Case of Tuberculous Meningitis with Paradoxical Response in a 14-Year-Old Boy. *Case Rep Infect Dis* 2016;2016:5875628.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Halime ARAZ

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Şehir Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Ankara-Türkiye

E-posta: halimecavlak@gmail.com