

Tuberkulozni meningitis s tuberkuloznim granulomima u trudnoći – prikaz bolesnika

Tuberculous Meningitis with Tuberculous Granulomas in Pregnancy – a Case Report

Olja Čuković¹
Antonija Verhaz¹
Tatjana Roganović¹
Irena Katan¹
Zorislava Bajić²

¹ Klinika za infektivne bolesti UKC RS
Banja Luka, BiH

² Medicinski fakultet Univerziteta u
Banja Luci, BiH

Prikaz bolesnika/Case report

Adresa za dopisivanje:
Olja Čuković
e-mail: olja.cukovic@kc-bl.com

Ključne riječi:

tuberkuloza
tuberkulozni meningitis
tuberkulozni granulom

Key words:

tuberculosis
tuberculous meningitis
tuberculous granulomas

Primljeno: 3.4.2018.

Received: 3.4.2018.

Prihvaćeno: 17.7.2018.

Accepted: 17.7.2018.

Sažetak

Tuberkulozni meningitis (TBM) najozbiljnija je posljedica infekcije *Mycobacterium tuberculosis*. Rane kliničke manifestacije često su nespecifične. Cilj je ovog rada prikazati trudnicu (kasnije porodilju) s tuberkuloznim meningitisom i tuberkuloznim granulomima u sklopu njega te dijagnostičke i terapijske dileme s kojima smo se susretali prilikom liječenja. Našu smo pacijenticu pratili kroz razdoblje u trajanju od 18 mjeseci. Na temelju analize rezultata, uočili smo dugotrajno zadržavanje pleocitoze i proteinorahije u likvoru, razvoj tuberkuloznih granuloma mozga, dok su upalni parametri bili mimi. Od prvih simptoma do početka odgovarajućeg antimikrobnog liječenja proteklo je svega nekoliko dana te je i klinički oporavak uslijedio brzo, uprkos kasnijem razvoju tuberkuloznih granuloma mozga. Kontinuirana tuberkulostatska (TS) terapija je nakon 12 mjeseci nastavljena intermitentno do ukupno 18 mjeseci. Pacijentica je, po završenom liječenju, bila urednog kliničkog i neurološkog statusa, urednog likvorskog i neuroradiološkog nalaza.

Abstract

Tuberculous meningitis (TBM) is a severe consequence of *Mycobacterium tuberculosis* infection. Early clinical manifestations are often non-specific. In this case study, we showed tuberculous meningitis with tuberculous granulomas in a female patient during and after pregnancy, with all diagnostic and therapeutic dilemmas we had during her treatment. The patient was treated for 18 months. Our diagnostic findings showed extended pleocytosis and high protein level in cerebrospinal fluid (CSF), development of tuberculous granulomas in brain with relatively low inflammation parameters. Since it has been only a several days from the onset of the first symptoms to the beginning of treatment, the first signs of recovery showed very soon, despite development of the tuberculous granulomas. In the first 12 months tuberculostatic (TS) treatment was continuous, but after that period, treatment was intermittent for the next 6 months. After the treatment, a patient's clinical and neurological status was normal as well as CSF analysis and neuroradiological findings.

Uvod

Tuberkuloza (TBC) predstavlja jedan od deset vodećih uzroka smrti uzrokovanih jednim infektivnim agensom. Milijuni ljudi obolijevaju svake godine od ove bolesti. Procjenjuje se kako je TBC 2017. godine uzrokovala smrt 1.3 milijuna HIV negativnih i 300 000 HIV pozitivnih ljudi. Prema podacima WHO, procjenjuje se kako je oko 10 milijuna ljudi oboljelo od TBC u 2017. godini: 5.8 milijuna muškaraca, 3.2 milijuna žena i 1 milijun djece. U Europi je od tuberkuloze oboljelo 6% a Americi 3% stanov-

ništva [1]. Prema podacima Instituta za javno zdravstvo Republike Srpske, u 2017. godini učestalost tuberkuloze u ukupnom obolijevanju od zaraznih respiratornih bolesti iznosila je 1.97% [2], dok je u Federaciji BiH morbiditet bio 22.49 na 100 000 ili 495 registriranih slučajeva u 2017. godini [3]. Objedinjeni podaci na razini Bosne i Hercegovine nisu nam bili dostupni.

Tuberkulozni meningitis (TBM) najteža je posljedica infekcije *Mycobacterium tuberculosis*. Jedna trećina pacijenata umire nakon dolaska u bolnicu, a mnogi koji pre-

žive imaju ozbiljne i teške neurološke sekvele [4,5]. Rane kliničke manifestacije često su nespecifične. Malaksalost, anoreksija, umor, mijalgija i glavobolja najčešći su nespecifični simptomi. Kod većine oboljelih od TBM postoji podatak kako su se loše osjećali i više od dva tjedna prije razvoja meningealnih simptoma. Kod odraslih pacijenata često se javljaju klasični simptomi meningitisa s temperaturom, glavoboljom, ukočenim vratom, fokalnim neurološkim deficitom, promjenama ponašanja i pomijenjenim stanjem svijesti [6]. Nespecifični početni znaci ovog oboljenja i nedostatak brzih i senzitivnih dijagnostičkih testova često su uzrok kasnog postavljanja dijagnoze. Mnogi pacijenti se na početku liječe empirijski antibioticima širokog spektra, sve dok pogoršanje kliničke slike ne dovede do preispitivanja diferencijalne dijagnoze [7]. U okolnostima koje podrazumijevaju niske resurse, ograničen pristup zdravstvenoj zaštiti, ograničene dijagnostičke kapacitete i ekonomska ograničenja, početak liječenja je onemogućen. U uvjetima visokih resursa, neprepoznavanje oboljenja može dovesti do odgode početka liječenja. Ziehl-Neelsen (ZN) bojenje cerebrospinalne tečnosti (cerebrospinal fluid - CSF) široko je primijenjena brza dijagnostička tehnika, ali senzitivnost za TBM rijetko prelazi 20% [8]. Tehnike tečnih kultura, uključujući i epruvete za indikator rasta mikobakterija (MGIT; Bactec) i test osjetljivosti lijeka na mikobakterije (mycobacterial observation drug susceptibility assay – MODS) imaju osjetljivost od gotovo 60% [9]. U toku su istraživanja koja se bave identifikacijom korisnih biomarkera za TBM u CSF i krvi. Adenozin deaminaza test (adenosine deaminase assay – ADA) test je koji se može koristiti kao pomoć u postavljanju dijagnoze, ali nije specifičan i na osnovu njega nije moguće razlikovati TB meningitis od drugih oblika bakterijskih meningitisa. Meta-analiza tehnike amplifikacije nukleinske kiseline (nucleic acid amplification techniques - NAAT) koristi se kao interni test i ima osjetljivost ispod 60%. Jedan od novijih testova odobren od strane Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization - WHO) je GeneXpert MTB/RIF test koji se zasniva na PCR tehnici koja otkriva prisustvo bacila tuberkuloze. Test može obavljati minimalno obučeno osoblje, a rezultati se dobijaju za oko dva sata [10]. U dijagnozi TBM koriste se i „imaging” metode, kao što su kompjuterizirana tomografija (CT) i magnetna rezonanca (MRI) [6]. Preporuka Svjetske zdravstvene organizacije za terapiju tuberkuloze 6 je mjeseci terapije zasnovane na rifampicinu 2HRZE/4HR: 2 mjeseca izonijazid (H), rifampicin (R), pirazinamid (Z), etambutol (E) i 4 mjeseca izonijazid (H), rifampicin (R) [11].

Prikaz bolesnika

Prikazali smo 37-godišnju pacijenticu koja je u Kliniku za infektivne bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske (UKC RS) u Banjaluci premještena s Klinike za ginekologiju i porodiljstvo UKC RS, zbog poviše-

ne tjelesne temperature, glavobolje, poremećaja svijesti, dezorijentiranosti, a nakon konzilijarnog pregleda infektologa i urađene lumbalne punkcije koja je govorila u prilog akutne infekcije centralnog nervnog sistema (CNS).

Pacijentica je hospitalizirana na Klinici za ginekologiju i porodiljstvo u 6. mjesecu trudnoće zbog oticanja plodove vode. Trudnoću ostvarila uz pomoć in vitro fertilizacije (IVF) iz osmog pokušaja. Svo vrijeme trudnoće imala je vaginalno krvarenje. Od početka hospitalizacije febrilna, liječena širokospektralnim antibioticima, uz pojačan nadzor trudnoće. Po ginekološkom protokolu osmog dana hospitalizacije odlučila se da se trudnoća završi carskim rezom. Dva dana kasnije uradi se rendgenski snimak (RTG) pluća i srca i ovim nalazom se našu milijarna mikronodozna mekotkivna zasjenčenja obostrano, izrazitije lijevo, donjih plućnih polja, otvorene etiogeneze.

Nakon urađenog carskog reza, kod pacijentice se javljaju povišena tjelesna temperatura, otežano disanje i glavobolja. Tada je pregledana od strane pulmologa, urađen je i nalaz kompjuterizirane tomografije (CT) prsnog koša koji je pokazao kako su u plućnom parenhimu prisutne tačkaste netransparentne lezije koje ne konfluiraju i najvjerovatnije govore u prilog alveolitisa u sklopu akutnog respiratornog distres sindroma (ARDS), otvorene etiologije. Zbog operativno završene trudnoće posumnjalo se na plućnu tromboemboliju te je urađen i CT po programu za plućnu tromboemboliju (PTE) u kome su od apeksa do baza u oba plućna krila nađene brojne difuzno rasute mikronodularne sjene otvorene etiologije – diferencijano dijagnostički dolazi u obzir i specifična etiologija, alveolitisi, bez znakova PTE. Laboratorijski nalazi nisu pokazivali značajnija odstupanja od normalnih vrijednosti, CT endokranijuma, nativno, je bio uredan. Stanje pacijentice se i dalje pogoršavalo, a u popodnevним satima dolazi do poremećaja stanja svijesti pacijentice koja postaje konfuzna, somnolentna, dezorijentisana, nekontaktibilna. Ponovljenim laboratorijskim nalazima se naše jedino povećanje C-reaktivnog proteina (CRP) 69.5, konsultiran je infektolog koji uradi lumbalnu punkciju, a po prispjeću nalaza likvora (Tablica 1) premjesti pacijenticu na Kliniku za infektivne bolesti radi daljnjeg dijagnostičko - terapijskog tretmana. Analiza bakterijske kulture likvora i analiza likvora na prisustvo mikobakterijuma tuberkuloze nije rađena na Klinici za ginekologiju i porodiljstvo.

Po prijemu na Kliniku za infektivne bolesti: bolesnica je bila budna, dezorijentirana, neadekvatno odgovarala na postavljena pitanja, blijeda, eupnoična u mirovanju, zasićenje krvi kisikom 92 - 95%, subfebrilna, aspekta težeg bolesnika. Auskultatorno se nad plućima čuje difuzno blago oslabljen dišni šum, a nad srcem akcija ritmična, tonovi tiši, bez šumova. Vrat je bio ograničeno pokretan pri krajnjoj fleksiji, a meningealni znakovi su bili negativni. Ostali fizikalni nalaz po sustavima bio je uredan.

Bolesnici se na osnovu kliničke slike, likvorskog i radioloških nalaza posumnja na tuberkulozni meningitis i

ex iuvantibus se započne antibiotska, ali i tuberkulosatska terapija (Isoniazid tbl 300 mg, Rifampicin tbl 600 mg, Pirazinamid tbl 2g, Etambutol tbl 800 mg, Streptomycin amp 1g im), uz antiedematoznu terapiju.

Nakon dva dana pacijentica je bila potpuno urednog stanja svijesti, komunikativna i zadovoljavajućeg kliničkog nalaza. Laboratorijski nalazi su i dalje bili uredni, osim CRP koji i dalje bio povišen (60.8), a ponovljeni likvorski nalaz nakon 72 sata nije pokazivao značajnija odstupanja u odnosu na prvi (Tablica 1). Bakterijska kultura likvora ostala je sterilna. Hemokulture i urinokulture su bile sterilne, a duboki bronhoalveolarni lavat je pokazao *Enterococcus* spp. - *Enterococcus faecalis*.

U međuvremenu je stigao nalaz dva uzorka sputuma koji je analiziran direktnom mikroskopijom na mikobakterij tuberkuloze - Kochov bacil (BK) koji je bio negativan, ali je kultura po Lowensein (LOW) došla dva puta pozitivna (na kulturi je izoliran *Mycobacterium tuberculosis* - 5 kolonija). Treći uzorak sputuma na *Mycobacterium tuberculosis* došao je negativan, kao i tri uzorka urina na LOW. Od tri uzeta uzorka likvora jedan je bio kontaminiran u tijeku transporta, dok su druga dva bila negativna na BK i LOW. Rutinski je urađen QUANTIFERON TB Gold plus koji je bio negativan, ali smo ga zanemarili jer nije test izbora za potvrdu ili isključivanje akutne TB infekcije. Od ostalih ispitivanja smo radili i serologiju na druge moguće uzročnike (*Brucellae*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma*, *Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus* i *Epstein-Barr virus*, *Toxoplasma gondii*, *Rubella*), kao i profil CNS-a, od kojih se nijedan nije pokazao uzročnikom akutne infekcije, a autoantitijela su sva bila negativna. Ponovljeni RTG srca i pluća je i dalje pokazivao prisustvo obostrano difuzno mikronodularne promjene, otvorene etiologije. Bronhoskopski je nalaz bio uredan. Laboratorijski su nalazi pokazivali pad upalnih parametara (CRP 4.8), ali je likvorski nalaz bio bitnije neizmijenjen do kraja hospitalizacije (Tablica 1). Bakterijska kultura likvora ostala je sterilna. MRI endokranijuma je bio u fiziološkim granicama (Tablica 2).

Nakon mjesec dana od početka liječenja pacijentica je zatražila da prekine bolničko liječenje na osobni zahtjev i da se liječenje tuberkulosatskom terapijom nastavi u kućnom okruženju. Urađen je kontrolni RTG snimak pluća i srca koji je bio uredan, kao i kontrolni laboratorijski nalazi, a kontrolni likvor je i dalje bio patološki (Tablica 1). Ovaj likvor na bakterijsku kulturu, BK i LOW je, također, bio negativan.

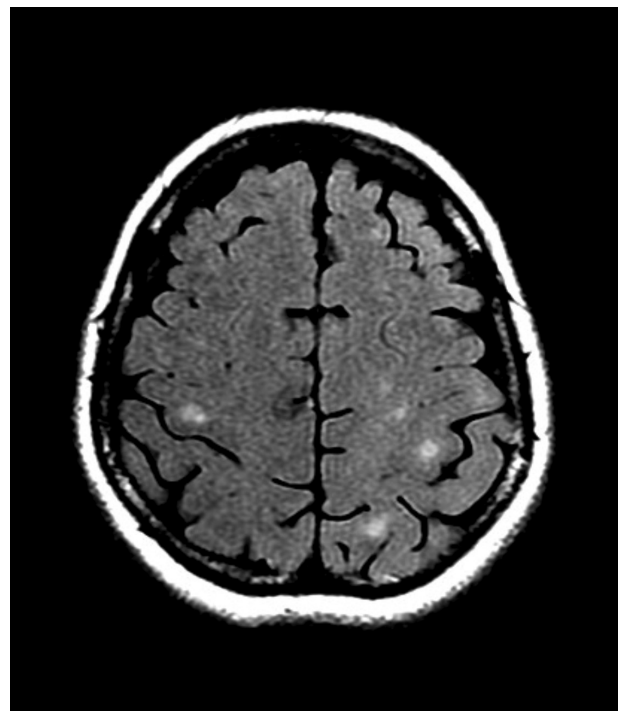
Po otpustu iz bolnice pacijentica se povremeno ambulantno kontrolira kod infektologa i pulmologa koji postupno ukida dva tuberkulostatika i ona dolazi na kontrolnu hospitalizaciju s dva tuberkulostatika- Isoniazid i Rifadin.

Pacijentica je ponovo hospitalizirana 3 mjeseca od početka liječenja zbog kontrole i evaluacije likvorskog nalaza. Žali se na povremene glavobolje, znojenje. Pri prijemu afebrilna, svjesna, orjentisana, komunikativna, dobrog op-

ćeg stanja. Auskultatorno se nad plućima čuje vezikularno disanje, oslabljeno desno bazalno. Ostali nalaz tijekom ove druge hospitalizacije po sustavima uredan. Laboratorijski su nalazi bili uredni, a likvor je i dalje bio patološki (Tablica 1). Bakterijska kultura likvora ponovno je ostala sterilna, a kultura likvora na Kochov bacil direktnom mikroskopijom (BK) bila je pozitivna - nađene su acidoalkoholorezistentne bakterije. Kultura likvora na LOW bila je negativna. EEG je bio uredan. Zbog BK pozitivnosti iz likvora, uz Isoniazid i Rifadin tbl, ponovo se u terapijsku shemu uvodi Etambutol i Pirazinamid tbl i s ovom se terapijom nastavlja u naredna 3 mjeseca. Kontrolni MRI endokranijuma pokazao je supratentorijalno i infratentorijalno obostrano multiple jukstakortikalne i subkortikalne fokalne infracentimetarske promjene koje su opisane kao novonastale u usporedbi s MRI pregledom glave načinjenom pri prvoj hospitalizaciji i mogu odgovarati promjenama u okviru milijarne neurotuberkuloze (Slika 1). U terapiju je tada uveden i Dexason amp, do prispeća novog nalaza MRI glave, kada je doza dexason amp uzastopno smanjivana. Pred otpust je kortikosteroidna terapija promijenjena u Pronizon tbl ekvivalentno dozama Dexasona, s postupnim uzastopnim smanjivanjem doze do 5 mg. Kontrolni MRI endokranijuma opisuje regresiju ranije prisutnih promjena intra i ekstraaksijalno koje su shvaćene kao tuberkulozni granulom.

Slika 1. Supra- i infratentorijalno obostrano multiple jukstakortikalne i subkortikalne fokalne infracentimetarske promjene – milijarna neurotuberkuloza

Figure 1. Supra and infratentorial bilateral multiple juxtacortical and subcortical focal small lesions – millitary neurotuberculosis



Kontrolna hospitalizacija (treća) nakon 6 mjeseci od početka liječenja: urednih laboratorijskih nalaza, likvor u poboljšanju (Tabela 1). Likvor na bakterijsku kulturu, BK i LOW - negativan. MRI endokranijuma opisuje „de novo” promjene u području primarnog oboljenja (TBC) frontalno interhemisferično, u desnom pontocerebelarnom (PC) kutu i sulkusu okcipitobazalno desno, lezija temporo-bazalno desno pokazuje porast dimenzija, dok preostali nalaz na endokranijumu ne pokazuje bitnije promjene (Slika 2). Nastavljena je terapija Isoniazid tbl 1x300 mg, Etambutol tbl a 400 mg 1x2 tbl, Rifadin tbl 1x600 mg, Pirazinamid tbl a 500 mg 2x2, Pronison tbl 1x 5 mg, Beviplex drag 3x1. Nakon primjenjene terapije na kontroli navodi kako se osjeća dobro. Ima povremene glavobolje kod promjene vremena. Bolove u zglobovima osjeća kada

miruje duže vrijeme. Uzima Alopurinol i pod kontrolom je reumatologa. Appetit dobar. Počela je raditi i ne osjeća umor kojeg je osjećala prva dva tjedna po zaključivanju bolovanja. Uzima redovno terapiju. Laboratorijski nalazi uredni. MRI endokranijuma uredan.

Nakon godinu dana kontinuirane tuberkulostaske terapije pacijentica je prešla na intermitentnu terapiju do ukupno 18 mjeseci - 2 puta tjedno po shemi: Isoniazid tbl a 300 mg 1x2 tbl, Rifampicin tbl 1x600 mg, Pyrazinamid tbl a 3,5g/dan. Pri poslednjoj kontrolnoj hospitalizaciji laboratorijski nalazi i likvorski nalaz bili su uredni (Tablica 1), kao i MRI endokranijuma; pacijentica se dobro osjećala te je tuberkulostaska terapija prekinuta. Pri kontroli nakon tri i šest mjeseci, pacijentica je i dalje dobro i planira novu trudnoću.

Slika 2. a), b), c). Granulomi u području primarnog oboljenja (TBC), „de novo”

Figure 2. a), b), c). Granuloma in area of primary TBC, „de novo”



Tablica 1. Nalaz cerebrospinalnog likvora tijekom liječenja i redovnih kontrola**Table 2.** Cerebrospinal fluid findings during treatment and follow-ups

	Prva hospitalizacija	Prva kontrola (nakon mjesec dana terapije)	Druga kontrola (nakon 3 mjeseca terapije)	Treća kontrola (nakon 6 mjeseca terapije)	Četvrta kontrola (nakon 18 mjeseci terapije)	Referentne vrijednosti
Glukoza (mmol/l)	1.7	2.5	2.5	2.3	3.1	2.17-5.00
Proteini (g/l)	1.87	1.05	1.32	0.69	0.96	0.14-0.45
Ukupni leukociti (u mm ³)	40	78	40	9	76	0-6
Mono	nije urađeno	72	39	9	24	
Poly	nije urađeno	6	1	0	52	
Eritrociti (u mm ³)	0	100	100	0	50 400	0
Hloridi (mmol/l)	120	132	122	125	123.7	
BK	negativan	negativan	pozitivan	negativan	negativan	negativan
LOW	negativan	negativan	negativan	negativan	negativan	negativan

Tablica 2. Nalaz MRI tokom liječenja i redovnih kontrola**Table 2.** MRI findings during treatment and follow-ups

Prvi nalaz urađen na Klinici za infektivne bolesti UKC RS	Kontrola nakon mjesec dana terapije	Kontrola nakon 3 mjeseca	Kontrola nakon 6 mjeseci	Kontrola nakon 18 mjeseci
u fiziološkim granicama	u fiziološkim granicama	fokalne promjene, potom regresija promjena	„de novo” promjene	uredan nalaz

Rasprava

Tuberkuloza pogađa skoro svaki organ u organizmu, ali u 80% slučajeva su to pluća [12]. Ovo oboljenje značajno doprinosi mortalitetu majki, kao jedan od tri vodeća uzroka smrti žena u dobi od 15-45 godina. Tuberkuloza u trudnoći je kao dvosjekli mač: jedna oštrica je utjecaj tuberkuloze na trudnoću i razvoj ploda, a druga utjecaj trudnoće na razvoj tuberkuloze [12]. Tuberkulozni meningitis jedna je od najozbiljnijih vanplućnih manifestacija tuberkuloze [4]. Žene su pod povećanim rizikom od tuberkuloze tijekom trudnoće. Obično se pretpostavlja kako imunološke promjene povezane s trudnoćom predstavljaju mogućnost za mikobakterijsku infekciju i ponovnu aktivaciju tuberkuloze [12].

U slučaju naše pacijentice, tuberkuloza se javila u trudnoći i rezultirala tuberkuloznim meningitisom, kada su u pravilu klinički oblici ozbiljniji.

Primarno se radilo o tuberkulozi u trudnoći koja je polako napredovala i ispoljila se u punoj kliničkoj slici nakon porođaja carskim rezom u obliku tuberkuloznog meningitisa. Simptomi tuberkuloze bili su maskirani simptomima koji su uobičajeni u trudnoći (kao što je pad tjelesne težine maskiran porastom težine u trudnoći, znojenje, anemija ...), kao što se navodi i u stručnoj literaturi [12].

Imavši u vidu raspoložive nalaze koji su urađeni na Klinici za ginekologiju i porodiljstvo, (RTG pluća i CT grudnog koša), posumnjalo se na TB meningitis i tuber-

kulostaska terapija je odmah, po prijemu u našu kliniku, uključena ex iuvantibus, što je ubrzo dovelo do poboljšanja kliničke slike pacijentice.

Analizom rezultatima likvorskih nalaza te drugih laboratorijskih i mikrobioloških nalaza, kao i radioloških nalaza, uočili smo dugotrajno zadržavanje pleocitoze i proteinorahije u likvoru, koji je pratio razvoj tuberkuloznih granuloma mozga, bez obzira na adekvatnu tuberkulostasku terapiju, uz relativno mirne upalne parametre. Tuberkuloznu etiologiju dokazali smo pozitivnom LOW kulturom sputuma u dva navrata, ali smo iz likvora samo u jednom navratu direktnom mikroskopijom dobili BK pozitivnost, kada je iz likvora izolirano 5 acidoalkoholno rezistentih bakterija, što je u skladu s podacima iz stručne literature koji navode rijetku izolaciju mikrobakterijuma tuberkuloze iz likvora [10]. (GeneExpert test u našem mikrobiološkom laboratoriju nije se radio u vrijeme liječenja naše pacijentice, a ovaj se test počeo primjenjivati tek godinu dana kasnije i to iz sputuma.) Dobijeni izolat likvora korelira s radiološkim pogoršanjem u vidu pojave TB granuloma, kao i s prestankom kontinuiranog tuberkulostaskog liječenja s 5 tuberkulostatika i postupnim prelaskom na Isoniazid + Rifampicin shemu liječenja. U vrijeme razvoja tuberkuloznih granuloma, pacijentica je prijavljivala pogoršanje glavobolje, znojenje i umaranje, a negdje na sredini terapije je prijavila i bolove u zglobovima. Tada smo primjetili povećanje GGT i urične kiseline, koje smo doveli u vezu s Pirazinamidom kojeg je uzimala. Tuberkulostatiku

terapiju nismo korigirali, procijenivši kako je veća korist za pacijenticu da nastavi uzimati pirazinamid, već smo u terapiju kratko uključili Alopurinol, kojim su ove tegobe otklonjene. Od prvih simptoma do početka odgovarajućeg antimikrobnog liječenja proteklo je svega nekoliko dana te je i terapijski efekat i klinički oporavak uslijedio brzo, unatoč razvoju tuberkuloznih granuloma mozga. Radiološke pretrage kliničara ispočetka su vodile u smjeru ispitivanja moguće plućne embolije (PTE), na koju se posumnjalo zbog prethodnog operativnog završetka trudnoće, ali je CT prsnog koša po programu za PTE istu isključio i potvrdio milijarno-mikronodularne promjene na plućima, koje su kasnije infektologa navele na to da razvije osnovanu sumnju na tuberkulozni uzrok meningitisa kod naše pacijentice i da, na osnovu te sumnje, na vrijeme započne specifično liječenje. Kako bismo isključili druge uzroke bolesti uradili smo i ostale serološke i druge mikrobiološke analize koje se nisu pokazale uzrokom akutne infektivne bolesti. CT endokranijuma poslužio nam je samo za isključivanje drugog uzroka poremećaja stanja svijesti, a tuberkulozne granulome smo dijagnosticirali i pratili uz pomoć MRI-a, koji se prema smjernicama i preporučuje kao metoda izbora neuroimidžinga [10]. Našu pacijenticu smo liječili ispočetka s 5 tuberkulostatika (Isoniazid + Rifampicin + Etambutol + Pirazinamid + Streptomycin) kontinuirano do otpusta (što je odstupalo od WHO smjernica za liječenje TBC [11]). Na osobni zahtjev pacijentice, terapija je prekinuta ranije nego što je to planirano našim protokolom liječenja, a potom je terapijska shema nakon 2.5 mjeseca promijenjena u Isoniazid + Rifampicin. Dobijeni izolat tuberkuloze nije bio rezistentan na tuberkulostatike koje smo ordinirali. Na kontrolnoj hospitalizaciji, pacijentica je već osjećala glavobolje i preznajavanje, što je pratilo i radiološko pogoršanje - pojavu tuberkuloznih granuloma, ali i pojavu acidoalkoholno rezistentnih bakterija u likvoru. Ovo pogoršanje smo objasnili vjerovatno preuranjenim prelaskom terapije s 5 na 2 tuberkulostatika, s kojima je pacijentica došla na prvu kontrolnu hospitalizaciju. Shodno novim nalazima, terapijska je shema ponovno korigirana uz dodavanje kortikosteroidne terapije. Unatoč korigiranoj terapiji, tuberkulozni granulomi i patološki nalaz likvora još su se dugo održavali. Rukovodeći se kliničkom slikom i nedovoljnim podacima u literaturi o optimalnom trajanju terapije koji treba prilagoditi svakom pojedinačnom slučaju [11] tuberkulostatsku terapiju smo ovim režimom nastavili do ukupno godinu dana, uz postupnu redukciju kortikosteroidne terapije. Nakon godinu dana kontinuirane TS terapije liječenje smo nastavili intremitentnim režimom do ukupno 18 mjeseci. Na ovakav režim tuberkulostatskog liječenja kod naše pacijentice je došlo do potpunog kliničkog i subjektivnog oporavka, radiološke regresije ranije opisivanih tuberkuloznih granuloma i konačne sterilizacije likvorskog nalaza (veći broj leukocita i proteina u likvorskom nalazu objasnili smo ja-trogenim krvarenjem u likvoru prilikom vjerovatne perforacije krvnog suda prilikom izvođenja lumbalne punkcije).

Iz literature vidimo kako je potpuni oporavak pet puta češći kod bolesnika kod kojih je liječenje započeto u ranim stadijumima bolesti, nego u odmakloj fazi, kada su već ispoljeni ozbiljni neurološki poremećaji [4]. Tuberkulozni granulomi dodatno kompliciraju stanje i zahtijevaju dugotrajniju tuberkulostatsku, uz kortikosteroidnu terapiju [11]. Stavovi o primjeni kortikosteroidnih lijekova kontroverzni su, ali smanjuju upalni odgovor i meningealnu upalu te sprečavaju nastanak arahnoiditisa i spinalnog bloka, brže normalizuju klinički nalaz i promjene u CST [13].

Zaključak

U našoj populaciji, tuberkuloza se još uvijek vezuje za imunokompromitirane bolesnike, djecu i stanovništvo nižeg društvenog statusa, ali se ne smiju zaboraviti ni osjetljivije strukture stanovništva, kao što su trudnice i djeca, iako oni nisu iz gore spomenutih kategorija [1]. U slučaju naše pacijentice, pravovremeno prepoznato oboljenje, na vrijeme započeto, dovoljno dugo i adekvatno liječenje, rezultiralo su povoljnim ishodom bez neuroloških komplikacija koje mogu pratiti tuberkulozni meningitis. Iz svega iznesenog, zaključujemo kako liječenje naše pacijentice nije mnogo odstupalo od preporuka za liječenje TBM prema smjernicama Svjetske Zdravstvene Organizacije.

Literatura

1. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. Zdravstveno stanje stanovništva Republike Srpske, 2017. JZU Institut za javno zdravstvo, Republika Srpska; 2017.
3. Zdravstveno stanje stanovništva i zdravstvena zaštita u Federaciji Bosne i Hercegovine, 2017. godina. Zavod za javno zdravstvo Federacije BiH; 2017.
4. Brancusi F, Farrar J, Heemskerk D. Tuberculous meningitis in adults: a review of a decade of developments focusing on prognostic factors for outcome. *Future Microbiol.* 2012;7:1101–1116.
5. Thwaites GE. Advances in the diagnosis and treatment of tuberculous meningitis. *Curr. Opin. Neurol.* 2013;26:295–300.
6. Zhang L, Feng G, Zhao G. Tuberculous meningitis in Asia. *Neurology Asia.* 2015;20(1):1-6.
7. Jongeling AC, Pisapia D. Pearls and oysters: tuberculous meningitis. Not a diagnosis of exclusion. *Neurology.* 2013;80:e36 – e39
8. Garg RK. Tuberculosis of the central nervous system. *Postgrad. Med. J.* 1999;75:133–140.
9. Caws M, Dang TM, Torok E, Campbell J, Do DA, Tran TH, Nguyen VC, Nguyen TC, Farrar J. Evaluation of the MODS culture technique for the diagnosis of tuberculous meningitis. 2007. *PLoS One* 2:e1173.
10. Nhu NT, Heemskerk D, Thu do DA, et al. Evaluation of GeneXpert MTB/RIF for diagnosis of tuberculous meningitis. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):226-33.
11. WHO Guidelines for treatment of drug-susceptible TB and patient care 2017. Geneva: World Health Organization; 2018.
12. Loto OM, Awowole I. Tuberculosis in Pregnancy: A Review. *J Pregnancy.* 2012; 2012:379271.
13. Thwaites GE, Duc Bang N, Huy Dung N, Thi Quy H. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004;351:1741-1751.