

Adam Garkowski¹, Anna Moniuszko¹, Andrzej Ustymowicz², Sławomir Pancewicz¹,
Piotr Czupryna¹, Waldemar Krupa¹, Joanna Zajkowska

GRUŻLICZAK OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO – OPIS PRZYPADKU

¹ Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

² Zakład Radiologii Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

STRESZCZENIE

Gruźliczak mózgu jest rzadką postacią gruźlicy ośrodkowego układu nerwowego (OUN) charakteryzującą się niespecyficznymi objawami klinicznymi, podobnymi do innych infekcyjnych i nieinfekcyjnych schorzeń oun. W pracy przedstawiono przypadek pacjentki z gruźliczakiem oun, który rozwinął się w przebiegu gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Słowa kluczowe: gruźliczak, gruźlica, obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego

WSTĘP

Gruźlica pozostaje globalnym problemem, stanowiąc drugą przyczynę zgonów z powodu chorób zakaźnych na świecie. W 2011 roku zarejestrowano 8.7 miliona nowych przypadków zachorowań na świecie (najwięcej w Azji – 59% i w Afryce – 26%, w Europie – 4.3%). Średnia zapadalność na gruźlicę na świecie powoli spada (1).

OPIS PRZYPADKU

38-letnia kobieta, 6 lutego 2010 roku, została przyjęta do Oddziału Obserwacyjno-Zakaźnego Szpitala Ogólnego, z powodu bólów głowy, wymiotów i zaburzeń świadomości. Przy przyjęciu pacjentka była w stanie ogólnym ciężkim, nadmiernie senna, prezentowała objawy oponowe. W wywiadzie łuszczyca. W listopadzie 2009 roku przebyła wysiękowe zapalenie opłucnej po stronie lewej. W dzieciństwie zaszczerpiona przeciwko gruźlicy szczepionką BCG. Pacjentka nie zgłaszała kontaktu z chorymi na gruźlicę, swoje warunki socjalne określiła jako dobre. Wyniki badań laboratoryjnych wykonanych przy przyjęciu: RBC – $4.68 \times 10^6/\mu\text{l}$, HGB – 12.9 g/dl, HCT – 40.6%, WBC – $10.9 \times 10^3/\mu\text{l}$, OB - 19 mm/h, CRP - 10.05 mg/l, fibrynogen – 469 mg/dl, D-dimer - 1184.8 ng/ml, Na – 137.0 mmol/l, K – 3.38 mmol/l; posiewy krwi - *Staphylococcus cohnii* MRCNS. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) – bezbarwny, przejrzysty, cytoza – 3 komórki/ μl , białko - 814.8 mg/l, glukoza – 27 mg/dl (26.5% stężenia w surowicy), odczyn Nonne-Apel-

ta (-), odczyn Pandy'ego (-). Próbki PMR wysłano na badanie w kierunku *Mycobacterium tuberculosis*. Badanie tomografii komputerowej (TK) głowy (bez środka kontrastowego) nie ujawniło nieprawidłowości. W wykonanym USG jamy brzusznej obecność zmiany ogniskowej w wątrobie. Z tego powodu wykonano badanie TK, uwidaczniając naczyniaka w prawym płacie wątroby o wymiarze 50x55mm. W RTG klatki piersiowej (projekcje PA i boczna) zmiany siateczkowo-guzkowe w tylnodolnej części płuca lewego, opisane jako zmiany pozapalne. W trakcie hospitalizacji u pacjentki utrzymywał się stan podgorączkowy. Podczas hospitalizacji u chorej wystąpił krótki okres poprawy stanu klinicznego, po czym stan kliniczny stopniowo pogarszał się. Pojawiły się anizokoria, dysfagia, niedowład połowiczny prawostronny oraz dodatni objaw Babińskiego po stronie lewej. Pacjentka była senna, bez kontaktu słownego. 16 lutego wykonano kontrolne badania TK, nie stwierdzając patologii. Włączone leczenie: mannitol, deksametazon, cyprofloksacyna, gentamycyna, metoklopramid i diazepam.

19 lutego pacjentkę skierowano do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji (KChZiN) Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku. Przy przyjęciu stan pacjentki był ciężki, nadmiernie senna, okresowo odpowiadała logicznie na zadane pytania. Skarżyła się na bóle głowy w okolicy czołowej i zaburzenia pamięci. W badaniu przedmiotowym stwierdzono spowolnienie ruchowe, dodatni karkowy objaw Brudzińskiego, sztywność karku na 3 cm, anizokoria (L>R), masywny niedowład połowiczny prawostronny, temperatura ciała - 38.5°C, ciśnienie tętnicze – 110/70. Badania laboratoryjne: RBC:

4.56x10⁶/μl, HGB – 13.0 g/dl, HCT - 37.2%, WBC – 9.38x10³/μl, rozmaz krwi obwodowej – w normie, OB – 24 mm/h, CRP - 13.2 mg/l, Na – 122 mmol/l, Cl – 89 mmol/l, K – 4.13 mmol/l, Ca – 1.96 mmol/l, AST – 28 U/l, ALT – 39 U/l, kreatynina – 0.56 mg/dl, fibrynogen – 500.1 mg/dl, D-dimer – 7.32 mg/l. Z posiewu PMR w systemie BACTEC MGIT 960 TB wyhodowano prątki kwasooporne (po 22 dniach). W PMR uzyskano materiał genetyczny prątków metodą PCR. Badania serologiczne w kierunku HIV, HSV, KZM, kiły, wągrzycy i bąblowicy były ujemne. 23 lutego wykonano badanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) głowy, opisując niejednorodną, w większości torbielowatą zmianę o wymiarze 30x17mm, w głębokich strukturach lewej półkuli mózgu. Zmiana powodowała nieznaczny efekt masy, uciskając komorę III, bez wzmocnienia po podaniu środka kontrastowego (Fig. 1). Sugerowano obecność gruźliczaka lub wągrzycy, nie wykluczając również zmian nowotworowych. Podczas pierwszego dnia hospitalizacji w klinice włączono leczenie skojarzone obejmujące ryfampicynę, izoniazyd, etambutol i pyrazynamid. Poza tym zastosowano deksametazon, mannitol, furosemid, ketoprofen i omeprazol.

2 marca pacjentkę przeniesiono do Kliniki Neurochirurgii celem wykonania biopsji stereotaktycznej zmiany w OUN. Podczas tej procedury uzyskano tkankę martwiczą.

W trakcie hospitalizacji w KChZiN stan pacjentki stopniowo poprawiał się, niedowład połowiczy i zaburzenia świadomości zmniejszały się. Obserwowano poprawę parametrów laboratoryjnych (OB -12mm/h, CRP - 2.2 mg/l, WBC – 5.21x10³/μl, Na – 137 mmol/l, Cl – 98 mmol/l). W kontrolnym badaniu PMR normalizacja parametrów. Kontrolny posiew PMR w systemie BACTEC nie wykazał obecności prątków kwasoopornych. W kontrolnym badaniu MRI głowy (z 22 marca) uwidoczniło zmianę o podobnym wymiarze i morfologii co w badaniu poprzednim. 2 kwietnia pacjentkę wypisano do domu w stanie znacznej poprawy klinicznej, z zaleceniem bezwzględnego przyjmowania leków i kontynuacji leczenia w trybie ambulatoryjnym.

7 czerwca pacjentkę przyjęto ponownie do KChZiN celem kontroli. Pacjentka była w dobrym stanie ogólnym, nie zgłaszała dolegliwości bólowych, dobrze tolerowała leczenie. W badaniu przedmiotowym był obecny nieznaczny niedowład połowiczy prawostronny. Pacjentka poruszała się swobodnie. Badania laboratoryjne były prawidłowe. Kontrolne badanie MRI uwidoczniło obecność wodogłowia oraz wzmocnienie sygnału w zakresie opon mózgowo-rdzeniowych (Fig. 2). Podczas konsultacji neurologicznej i pulmonologicznej wykluczono neurosarkoidozę. Kontynuowano leczenie przeciwgruźlicze. Pacjentkę wypisano do domu w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem kontroli w Poradni Neurologicznej i Neurochirurgicznej.

9 listopada 2010 pacjentkę ponownie przyjęto do KChZiN celem oceny wyników leczenia. Przy przyjęciu stan pacjentki był dobry, chora była przytomna z bardzo dobrym kontaktem słownym. W badaniu fizykalnym śladowy niedowład połowiczy prawostronny. W badaniach laboratoryjnych obserwowano leukopenię - 2.8x10³/μl oraz wzrost aktywności aminotransferaz (ALT – 79 U/l, AST – 43 U/l). Wartości CRP i OB były prawidłowe. Badanie PMR: cytoza – 13 komórek/μl i obniżenie stężenia glukozy – 40 mg/dl. W badaniu MRI głowy regresja zmian zapalnych. Wodogłowia obecne w badaniu poprzednim zanikło. Pacjentkę wypisano z zaleceniem kontynuacji leczenia przeciwgruźliczego w warunkach ambulatoryjnych.

OMÓWIENIE

Gruźlica OUN jest najcięższą postacią gruźlicy. Może przebiegać pod postacią gruźliczego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (GZOMR) i/lub gruźliczaka wewnątrzczaszkowego. Prątki docierają do OUN drogą krwiopochodną, gdzie tworzą gruzełki, które zostają otoczone włóknistą torebką (powstaje tzw. ognisko Richa) ze strefą obrzęku. Podczas reaktywacji zakażenia (np. przy spadku odporności) może dojść do przebiccia się ogniska Richa do przestrzeni podpajęczynówkowej lub komór mózgu, powodując GZOMR (2,3). W innych przypadkach gruzełki, stanowiące ognisko Richa stopniowo powiększają się, powodując powstanie gruźliczaka. W przypadku naszej pacjentki gruźliczak rozwinął się w przebiegu GZOMR. Obie postaci gruźlicy OUN współistnieją w ok. 50% przypadków (4). U dorosłych gruźliczaki najczęściej lokalizują się w obszarze nadnamiotowym, w obrębie płatów czołowych lub ciemieniowych, zwykle przystrzałkowo (3,5). U opisanej pacjentki gruźliczak był zlokalizowany w głębokich strukturach lewej półkuli, obejmując wzgórze i torebkę wewnętrzną.

Objawy kliniczne gruźliczaka są zróżnicowane. Wynikają z podrażnienia struktur mózgu i wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Do najczęstszych objawów zalicza się: bóle głowy, nudności, wymioty, drgawki, ogniskowe objawy neurologiczne, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, nadmierna senność, stany podgorączkowe i rzadziej gorączka nieprzekraczająca 39°C. U około 25% pacjentów występują niedowłady i porażenia nerwów czaszkowych (najczęściej nerwu VI) (2,3,6). W badaniu PMR nie stwierdza się odchyień, jeśli gruźliczakowi nie towarzyszy GZOMR (3). W przeciwnym razie stwierdza się pleocytozę limfocytarną, u 2/3 chorych w granicach 50-500 komórek/mm³ (7), wzrost stężenia białka, spadek stężenia glukozy (<50% stężenia glukozy w surowicy) oraz spadek stężenia chlorków. We wczesnej fazie GZOMR mogą przeważać

neutrofile (2,8). U pacjentów z zaburzeniami odporności komórkowej liczba leukocytów w pmr może być prawidłowa (8).

U opisaney pacjentki podczas hospitalizacji wystąpiła hiponatremia i hipochloremia. Przyjmuje się, że spadek stężenia sodu jest wynikiem dysfunkcji układu podwzgórzowo-przysadkowego i zespołu nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH). Hiponatremia i hipochloremia są obserwowane u około 50% z GZOMR (2,7). Ponadto u chorej obserwowano wzrost wartości CRP i OB, których wartości są zwykle nieznacznie podwyższone. Liczba białych krwinek oraz rozmaz krwi obwodowej zwykle pozostają w normie. Wynik odczynu tuberkulinowego zwykle nie ma istotnej wartości diagnostycznej (2). Może jednak pomóc w podjęciu decyzji o włączeniu leczenia przeciwgruźliczego podczas oczekiwania na wynik posiewu pmr w kierunku prątków. W diagnostyce zakażenia *M. tuberculosis* mogą być pomocne testy wydzielania interferonu gamma (IGRA), uwalnianego przez swoiste limfocyty T stymulowane przez antygeny specyficzne dla *M. tuberculosis* i kilku innych gatunków prątków (*M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. microti*) (9). Kim i wsp. zaobserwowali, że ich czułość i swoistość w badaniu pmr w kierunku prątków wynosi 59% i 89% (10). Bezpośrednie badanie i posiew PMR w kierunku prątków u pacjentów z gruźliczakiem, bez współistniejącego GZOMR, zwykle są ujemne. W przypadku współistnienia GZOMR bezpośrednie badanie pmr może ujawnić prątki <20% przypadków (3), a posiew w 25-70% (czułość wzrasta wprost proporcjonalnie do liczby wykonanych posiewów i ilości pobranego pmr do badania). Niemniej jednak, czas oczekiwania na wyniki posiewów PMR w kierunku *M. tuberculosis* metodami konwencjonalnymi jest długi (4-8 tygodni) (3,7). Hodowle w systemie BACTEC pozwalają uzyskać dodatkowe wyniki w krótszym czasie (już po 3 tygodniach) niż metody konwencjonalne. W przypadku gruźliczaka bez współistniejącego GZOMR lub w przypadku ujemnych wyników posiewów PMR, przydatną metodą jest PCR, z czułością 30-100% i swoistością 80-100% (11-13). PCR pozwala uzyskać wynik już w dniu pobrania PMR, a także uzyskać dodatni wynik u pacjenta już leczonego tuberkulostatykami (7). Pewną diagnozę gruźlicy oun można postawić, uzyskując dodatni posiew pmr w kierunku prątków (3).

Czołowe znaczenie w diagnostyce gruźlicy oun mają techniki neuroobrazowania – CT i MRI. Najbardziej czułą i preferowaną metodą jest MRI. Badanie CT wykonane u chorej, w przeciwieństwie do MRI, nie uwidocznilo patologii. W przypadku gruźliczaków badanie MRI zwykle uwidacznia izointensywny rdzeń otoczony strefą hipointensywnego obszaru w obrazach T1-zależnych oraz hipointensywny rdzeń otoczony hiperintensywną strefą w obrazach T2-zależnych (4,5).

Mniejsze gruźliczaki są izointensywne w obrazach T1-zależnych i hiperintensywne w obrazach T2-zależnych. Charakterystyczną cechą obserwowaną w MRI i CT w przebiegu GZOMR jest pogrubienie i wzmocnienie kontrastowe opon mózgowo-rdzeniowych (3).

Badanie histopatologiczne mózgu pozostaje przedmiotem dyskusji. W badaniu *Wasay'a* i wsp., obejmującym 100 pacjentów z rozpoznaniem gruźliczakiem oun (4), diagnoza została potwierdzona badaniem histopatologicznym tylko u 19 pacjentów. W przypadku trudności diagnostycznych (szczególnie jeśli gruźliczakowi nie towarzyszą zmiany pierwotne w płucach), wykonanie biopsji jest konieczne, ponieważ pozwala odróżnić gruźliczaka od innych zmian, zakaźnych lub nowotworowych. Wskazania do biopsji mózgu należy rozważać indywidualnie (14). Tkanka uzyskana drogą biopsji powinna być zbadana mikrobiologicznie. Współistniejące objawy neurologiczne i zmiany w płucach, jak te u opisaney pacjentki, stanowią istotną wskazówkę diagnostyczną, ukierunkowując diagnozę w kierunku gruźlicy oun. W grupie 12 pacjentów opisanych przez *Thonell'a* i wsp. (15), badanie RTG klatki piersiowej, uwidocznilo zmiany swoiste w płucach, sugerujące gruźlicę we wszystkich przypadkach. U opisaney chorej w przeszłości wystąpiło wysiękowe zapalenie opłucnej, najprawdopodobniej o etiologii gruźliczej. Ta informacja ukierunkowała diagnostykę. Leczenie gruźliczaka jest podobne do leczenia innych form gruźlicy oun. Rozpoczyna się 2-miesięcznym leczeniem złożonym z ryfampicyny (10 mg/kg m.c.), izoniazydu (5 mg/kg m.c.), etambutolu (15 mg/kg m.c.) i pyrazynamidu (25 mg/kg m.c.). Następnie leczenie kontynuuje się przyjmowaniem izoniazydu i ryfampicyny przez 7-10 miesięcy (całkowity czas leczenia powinien wynieść 9-12 miesięcy). Powyższy schemat leczenia zastosowano u opisaney chorej. Podczas pierwszej hospitalizacji stan pacjentki chwilowo poprawił się. Najprawdopodobniej było to wynikiem leczenia cyprofloksacyną i ryfampicyną, które wykazują aktywność przeciwprątkową. W trakcie leczenia zaleca się suplementację witaminą B6, ponieważ izoniazyd może powodować polineuropatię obwodową, która wynika z niedoboru pirydoksyny (2,6,8,11,16). Ze względu na wzrost ciśnienia śródczaszkowego pacjenci powinni być leczeni deksametazonem przez pierwsze 1-2 miesiące. Poza tym udowodniono, że steroidy redukują ryzyko zgonu oraz nieodwracalnych deficytów neurologicznych w przebiegu gruźlicy OUN. Zalecana dawka deksametazonu dla dorosłych wynosi 12 mg/dobę (2,6,8). Tuberkulostatyki powinny być podawane nawet w przypadku ujemnych wyników prób tuberkulinowych jeśli istnieje duże podejrzenie gruźlicy.

Nierozpoznana i nieleczona gruźlica OUN zawsze prowadzi do śmierci. Nawet jeśli leczenie zostało rozpoczęte, śmiertelność pozostaje wysoka. U pacjentów,

którzy przeżyli, często obserwuje się trwałe deficyty neurologiczne, jak ślepotą, utrata słuchu, niedowład połowiczny lub upośledzenie umysłowe (3,6).

PODSUMOWANIE

Pomimo, że gruźlica OUN jest rzadką chorobą w krajach rozwiniętych, to zawsze musi być wzięta pod uwagę w diagnostyce różnicowej, szczególnie u pacjentów z wywiadem gruźlicy lub podróżujących do terenów endemicznych zachorowań na gruźlicę.

Wcześniejsze szczepienie nie wyklucza możliwości zachorowania na gruźlicę.

Otrzymano: 28.08.2012 r.

Zaakceptowano do druku: 30.10.2012 r.

Adres do korespondencji:

Adam Garkowski

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

ul. Żurawia 14 blok E, 15-540 Białystok

Tel. (85) 740 95 14, fax 85 740 95 15

e-mail: adam.garkowski@gmail.com