



Case Report / Olgu Sunumu

## Herniation Presented Case of Pediatric Tuberculosis Meningoencephalitis Unvaccinated With Bacillus Calmette-Guerin(BCG)

### Herniasyon İle Prezente Bacillus Calmette-Guerin(BCG) Aşısız Pediatrik Tüberküloz Meningoensefalit Olgusu

Deniz Almak<sup>1</sup>, Semra Şen<sup>2</sup>, Neslihan Baysal<sup>3</sup>, Duygu Lüleci<sup>4</sup>

#### Abstract

Tuberculosis is still one of the main causes of death today. Although the cases of tuberculous meningoencephalitis have decreased significantly with high vaccination rates, it is necessary to draw attention to the fact that this clinical picture can still be seen due to social problems such as migration. It is desirable to emphasize the importance of rapid diagnosis and treatment of tuberculous meningitis. It is important to keep in mind the vaccine-preventable diseases and their complications, especially in low-income and non-health-assured groups such as refugees.

Key words: vaccine, meningitis, tuberculosis.

#### Özet

Tüberküloz günümüzde halen belli başlı ölüm sebeplerinden bir tanesidir. Yüksek aşılama oranları ile tüberküloz meningoensefalit vakaları belirgin azalmış olmakla birlikte, göç gibi sosyal problemler nedeniyle bu klinik tablonun halen görülebileceğine sunduğumuz bu olgu ile dikkat çekilmek istenmiştir. Tüberküloz menenjitin hızla tanısı ve tedavisinin önemi vurgulanmak istenmiştir. Özellikle mülteciler gibi düşük gelirli ve sağlık güvencesi olmayan gruplarda, aşıyla önlenebilir hastalıkların ve komplikasyonlarının akılda tutulması önemlidir.

Anahtar kelimeler: aşı, menenjit, tüberküloz.

Geliş tarihi / Received: 22.12.2021 Kabul tarihi / Accepted: 15.04.2022

<sup>1</sup>İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi / Türkiye

<sup>2</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı / Türkiye

<sup>3</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Türkiye

<sup>4</sup>Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı / Türkiye

Address for Correspondence / Yazışma Adresi: Deniz Almak, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Türkiye  
dr.denizalmak@gmail.com

Almak D, Sen S, Baysal N, Luleci D. Herniation Presented Case of Pediatric Tuberculosis Meningoencephalitis Unvaccinated With Bacillus Calmette-Guerin(BCG). TJFMPC, 2022;16(2): 469-474

DOI: 10.21763/tjfm.1033390

## Giriş

Tüberküloz (TB), dünya çapında önde gelen başlıca ölüm nedenlerinden biridir.<sup>1</sup> Dünya çapında 2018 yılında tahmini 10 milyon kişiye *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) bulaşmış olduğu ve 2020 yılının ilk yarısında TB'nin hala herhangi bir bulaşıcı hastalığa göre en yüksek mortalite oranına sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>2</sup> Ek olarak; göç nedenli TB hastalığının hem sanayileşmiş ülkelerde hem de yetersiz kaynaklara sahip ülkelerde TB hastalığının yayılmasına katkısı olabilir. Yüksek prevalanslı ülkelere gelen genç nüfusta hastalığın özellikle akciğerde görülmesi neden olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup>

Tüberküloz menenjitisi (TBM) ise yenidoğan ve çocukluk döneminde görülen TB'nin subakut veya kronik olarak hastaların %10-30'unda ölüme sonuçlanabilen en yaygın ve en şiddetli formudur.<sup>4,5</sup> TBM; tüberkülozlar, TB beyin apseleri ve spinal tüberküloz araknoidit formlarında ortaya çıkabilir.<sup>4,5</sup> Tüberküloz meningoensefalitinin insidansı beş yaş altı çocuklarda en siktir ve sıklıkla geç evre hastalığı ile başvurur.<sup>6</sup> Kontrollü çalışmalar, vaka kontrol çalışmaları ve meta-analizlerde, Bacille Calmette–Guérin (BCG) ile aşısı ile miliyer TB ve TBM'ye karşı yaklaşık %80 koruma sağlamaktadır. En yüksek koruma seviyesine infantların aşılama ile erişilmiştir. BCG'nin, aşılama sonrası bir yıl sonra hem eğitilmiş (trained) bağışıklık hem de heterolog T yardımcı 1 (Th1) ve Th17 bağışıklık tepkileri üzerinde uzun süreli etkiler oluşturabilmesi olarak gösterilmiştir.<sup>7</sup>

Gerek aşı reddi, gerekse mültecilerin sosyal sorunları ve eksik aşılamalar nedeniyle günümüzde aşıyla önlenebilir hastalıklar önem kazanmıştır.<sup>8</sup> Bu nedenle BCG aşısı yapılmamış, hastanemize başvurusunun ilk 24 saati içinde herniyasyon gelişen TBM olan göçmen bir çocuk hasta sunularak, konunun önemi vurgulanmaya çalışılmıştır.

## Vaka Sunumu

Mardin'de yaklaşık iki senedir ikamet eden Suriyeli göçmen ailenin altı yaşındaki erkek çocuğu yaklaşık iki haftadır ara ara yükselen ateş, kusma ve baş ağrısı şikayeti ile acil servisimize başvurdu. Özgeçmiş sorgulandığında; miyadında sezeryan doğum olduğu, aşılarının yapılmadığı öğrenildi. Ailede TB indeks vaka belirtilmedi. Hafif uykuya eğilim, boyun sertliği, meningeal irritasyon bulgusu dışında, diğer sistem bakıları normaldi. Nörolojik muayenede Glasgow Koma Skoru (GKS) 15, derin tendon refleksleri bilateral alt ve üst ekstremitelerde normoaktif saptandı. Kranial sinir patolojisi ve patolojik refleks saptanmadı. Otonom ve duyu muayenelerinde patoloji saptanmadı. BCG skarının olmadığı izlendi. Diğer sistem muayenelerinde patolojik bulgu değerlendirilmedi.

Laboratuvar tetkiklerinde; tam kan sayımında beyaz küre  $16150 \text{ h/mm}^3$ ; hemoglobin  $12,3 \text{ g/dl}$ ; C-reaktif protein  $13,4 \text{ mg/dl}$ ; anti-HIV (negatif), Brucella (Rose Bengal negatif), Brusella Coombs (negatif), Anti Toxoplazma IgG ve IgM (negatif) saptandı.

Lomber ponksiyonda beyin omurilik sıvısı (BOS) ksantromik görünümdeydi. BOS basıncı artmış izlendi. Mikroskopisinde  $150 \text{ lökosit/mm}^3$  (%80 lenfomonositer hakimiyet),  $18 \text{ eritrosit/mm}^3$  görüldü. Biyokimya tetkiklerinde glukoz  $51 \text{ mg/dl}$  (eş zamanlı kan glukozu:  $145 \text{ mg/dl}$ ); protein  $396 \text{ mg/dl}$ , Pandy testi ++ saptandı.

Hastanın BOS PCR panelinde etken saptanmadı (Cryptococcus neoformans/gattii, HSV1, HSV2, HHV6, CMV, VZV, Human parechovirus, Enterovirus). Hastanın dış merkez bilgisayarlı tomografisinde (BT) görüntülemesinde kranial apse şüphesi de olması sebebiyle vankomisin, sefotaksim, metronidazol ampirik olarak başlandı. Tüberkülin deri testi yapıldı, 72 saat sonra endurasyon çapı  $13 \text{ mm}$  idi. Hastadan mide açlık suyu, balgam ve BOS örnekleri ve kültürleri alındı. Balgam, mide açlık suyu ve BOS materyalinde Ehrlich-Ziehl-Neelsen boyamasında asidorezistan bakteri izlenmedi, mikobakteri PCR negatif olarak sonuçlandı.

Kontrastsız kranial BT posterior fossada 4. ventrikülde ılımlı belirginleşme, supratentorial lokalizasyonda lateral ventriküllerde belirgin dilatasyon, hidrosefali ile uyumlu bir görünüm ve sulkus ve giruslarda ılımlı silinme tespit edildi ve tonsiller herniyasyon saptanmadı. Manyetik rezonans (MR) raporunda elde edilen yaygın leptomeningeal kontrastlanma, bazal sisternalarda kalınlaşma ve yoğun kontrast tutulumu, posterior fossada daha belirgin olmak üzere periferik kontrast tutan nodüler lezyonlar (tüberküloz?), ventriküler sistemde hidrosefali ve sol lateral ventrikül posterior hornu komsuluğunda vazojenik ödem raporlandı.

Tüberküloz menenjoensefaliti yönünde değerlendirildi (Şekil 1). Göğüs grafisinde bilateral miliyer görünüm düşünöldü (Şekil 2). Toraks BT'de miliyer patern saptandı (Şekil 3). Antitüberküloz dörtlü tedavi ve deksametazon tedavisi başlandı.



Şekil 1. Bazal sisternalarda kalınlaşma ve periferik kontrast tutan nodüler lezyonlar (tüberkülomlar)



Şekil 2. Posteroanterior Akciğer grafisinde bilateral miliyer görünüm



Şekil 3. Toraks bilgisayar tomografisinde miliyer patern

Hastanın çocuk enfeksiyon servisi izleminde; başvurusundan 26 saat sonra GKS'de üç puan düşüş, ani bilinç değişikliği, anizokori ve solda bakış kısıtlılığı, bradikardi ve hipotansiyon gelişmesi üzerine kranial BT'de tonsiller herniasyona bağlı hidrosefalide artış raporlandı. Antiödem tedavisi (%3 NaCl) düzenlendi. Levitirasetam başlandı. Beyin cerrahisi tarafından acil dekompresyona alındı. Antiödem tedavi açısından altı saat ara ile 5 cc/kg'dan %3 NaCl 20 dakikada olacak şekilde gönderildi. Klinik bulgularının gerilemesi, GKS:15 olması üzerine hasta taburcu edildi. Verem Savaş Dispanseri ve çocuk enfeksiyon poliklinik takibine alındı ancak aile uyumsuzluğu nedeniyle hasta Verem Savaş Dispanseri tarafından takip edildi. Hastanın tedavisi 12 aya tamamlanarak, tedavi izleminde sekel saptanmadı. Aile taraması için temaslı aile bireyleri Verem Savaş Dispanserine yönlendirildi. Eksik aşılı kardeşler aşılama açısından aile sağlığı merkezine yönlendirildi.

## Tartışma

Bu vaka; yüksek aşılama oranları olan ülkemizde halen çeşitli nedenlerle aşısız veya eksik aşılı bireylerin, nadir görülmeye başlanan TBM gibi klinik tabloların ağır ve geç klinik prezantasyonları ile karşılaşılabileceğimizi vurgulamak amacıyla sunulmuştur. TBM'in hızlı tanısı ve tedavisinin önemi vurgulanmak istenmiştir. Özellikle mülteciler gibi düşük gelirli ve sağlık güvencesi olmayan gruplarda, aşıyla önlenebilir hastalıkların ve komplikasyonlarının akılda tutulması önemlidir.

Aşılama, bulaşıcı hastalıkların kontrolü için en etkili yöntemdir; bazı hastalıkların eradikasyon ve eliminasyonu aşılar sayesinde mümkün olmuştur.<sup>8</sup> BCG, günümüzde dünyada en yaygın kullanılan aşıdır.<sup>9</sup> Dünya Sağlık Örgütü genişletilmiş aşılama programında, 1974 itibarıyla, TB yaygınlığı yüksek ülkelerde, bebekler ve küçük çocuklarda TBM ve şiddetli, yaygın TB hastalığından koruyuculuğunun yüksek olması nedeniyle, BCG'nin doğumdan sonra mümkün olan en kısa sürede yapılmasını önermektedir.<sup>10,11</sup> Trunz ve arkadaşları, tarafından yapılan bir meta-analiz, BCG aşısının doğumdan beş yaşına kadar olan çocuklarda TB menenjitinin %73'ünü ve miliyer hastalığın %77'sini önlediğini göstermiştir.<sup>12</sup> Ülkemizdeyse BCG'nin koruyuculuğu, erişkinlerde %72,7 iken 0-6 yaş grubunda %85 bulunmuştur.<sup>13</sup> Dünya çapında çocuklardaki bir milyon TB vakasının %75'i, yüksek hastalık yükü olan 22 ülkede görülmektedir.<sup>14</sup> Sanayileşmiş ülkelerde, çoğu çocukluk çağı TB vakası temaslı izleme yoluyla tespit edilir ve tedavi başarı oranları yüksektir. Bunun aksine düşük ve orta gelirli ülkelerde, çocukluk çağı TB'si yoksulluk, kalabalıklaşma ve yetersiz beslenme ile yakından ilişkili olduğundan daha yüksek ölüm ve daha düşük tedavi başarı oranlarıyla ilişkilidir.<sup>15</sup> TB'nin yayılması ve ilerlemesinin, endemik olduğu alanlardaki kalabalık, yetersiz havalandırılan barınma, ulaşım ve sınıflar gibi yerlerden ve bir kişinin Mtb enfeksiyonu ve TB hastalığına duyarlılığını artıran zayıf beslenme gibi eksojen durumlardan kaynaklandığına şüphe yoktur. Bu anlamda TB hastalığının sosyoekonomik belirleyicilerini ele almak, küresel TB salgınını kontrol altına almak için tasarlanmış her kapsamlı stratejinin gerekli bileşenleridir.<sup>16</sup> BCG ile aşılama TB'nin engellenmesinde birçok ülkede bir standart olma özelliğini koruyabiliyor bunun nedeni ise kolay ulaşılabilir, temin edilebilir, ucuz ve hasta ile tek karşılaşmanın yeterli olmasıdır.<sup>17</sup> Sunulan olguda da BCG aşısı yapılmamıştır.

Göçmen ailelerde doğan çocuklar ve yurtdışına seyahat edenler TB enfeksiyonu açısından artmış risk altındadır.<sup>18</sup> Latent enfeksiyondan hastalığa ilerleme riskinin, göçmenlerde göç ettikten sonraki ilk üç ila beş yıl içinde en yüksek seviyede olduğu gösterilmiştir.<sup>19</sup> Göçmenler (yüksek TB insidansı olan bir ülkeden gelip gelmediklerine bakılmaksızın), TB hastalığın semptomları hakkında ve semptomatik hale gelirse tıbbi destek almaları konusunda bilgilendirilmelidir. Hasta gecikme süresi (yani, geriye dönük olarak belirlenen semptomların başlangıcı ile tanı prosedürlerinin arasındaki süre) oldukça uzun olduğu için (sığınmacı olarak göç eden yabancılar arasında sığınmacı olmayanlara göre daha uzun), halk sağlığı hizmetleri kurumları tarafından ivedi ve daha fazla çabaya ihtiyaç duyulmaktadır.<sup>20</sup> En çok risk altında olanlar, ülkelerindeki aşılama programları savaş ve sivil çatışmalar nedeniyle kesintiye uğradığı için henüz aşılanmamış çocuklardır ve bu durum zamanla Avrupa'ya yeterince aşılanmamış çocuk ve ergen sığınmacıların sayısının artmasına yol açacağı düşünülmektedir. Birçoğunun bağışıklama kapsamının nispeten yüksek olduğu ülkelere gelse de, büyük bir kısmının endemik bölgelerden geldiği ve aşı ile önlenebilir hastalıklara yakalanma riskini artıran koşullar altında seyahat ettiği ve de sonrasında da Avrupa'ya geldikten sonra da kötü hijyen koşullarına ve aşırı kalabalığa maruz kalmaya devam ettiği görülmüştür. Devam eden yüksek aşı kapsamına rağmen, Avrupa ülkelerine gelen çok sayıda sığınmacının olduğu mevcut durum, sağlık çalışanları için nerede ve ne zaman aşı yapacakları konusunda da yeni zorluklar ortaya çıkarmaktadır. Birçok aşının belirli aralıklarla tekrarlanan

dozlarda verilmesi gerektiği ve sığınmacıların sürekli konar göçer pozisyonda olmaları bu durumu daha da zorlaştırmaktadır.<sup>21</sup> Birçok çalışmanın nihayetinde; aşılama kapsamının baskın belirleyicisi olarak etnisiteden ziyade sosyo-ekonomik yoksunluğun olduğunu kabul etmiştir.<sup>20</sup>

Göçmen çocuklar ve aileleri ile birinci basamakta sıklıkla karşılaşılması sebebiyle aşılama durumunun sorgulanması, ailelerin aktif TB enfeksiyonu açısından sorgulanarak çocukların da taranması ve/veya profilaksiye alınması gibi tedbirler ile hayatı tehdit edici herniasyon gibi tablolar önlenbilir.

TBM tanı ve tedavisinin gecikmesi nedeniyle olguda proliferatif enflamasyonla görülen vasküler oklüzyon ve doku enflamasyonu nedeniyle geniş ventriküler hidrosefaliye yol açmıştı. Üst beyin sapı üzerindeki lokal basınç; supratentorial volüm artışı sınırlandırılmış kommunikan hidrosefaliyle ilişkiliydi. Kliniği ise konfüze ve fokal nörolojik bulguları mevcut olduğundan geç evre olan evre-2 TBM ile uyumluydu. Hasta sığınmacı bir ailenin çocuğuydu. Aile hem savaş ülkesinden göç etmeleri hem de sosyo-ekonomik yoksunluk sebebiyle çocuklarının aşılama takibi edememişti. Hastalığa yakalanma süreci ve hastalığının ilerleyişi konusunda bilinçli bir durumda değildi. Bu sebeplerden ötürü; tonsiller herniasyon geç prezentasyonu ile klinik tablo hızla gelişmiş ve acil dekompresyon yapılmıştır.

## Sonuç

TBM, göçmenlik, sosyoekonomik kaynaklar ve eksik aşılama nedeniyle çocuklarda halen görülmekte olan, sıklıkla geç dönem prezentasyonu nedeniyle de hayatı tehdit eden bir enfeksiyondur. Günlük birinci basamak pratiğinde göçmen hastalarda aşıların sorgulanması, TB hastalığı olan yetişkin bireylerin temaslılarının enfeksiyon taramasının birinci basamakta yapılması, profilaksi veya tedavi endikasyonu açısından değerlendirilmesi, çocuk vakalar gibi birinci basamakta yönetim zorluğu olan olguların ileri merkeze sevk edilmeleri önem taşımaktadır.

## Kaynaklar

1. Isa F, Collins S, Lee MH, Decome D, Dorvil N, Joseph P, et al. Mass spectrometric identification of urinary biomarkers of pulmonary tuberculosis. *EBioMedicine* 2018;31:157-65.
2. Harding E. WHO global progress report on tuberculosis elimination. *Lancet Respir Med*. 2020 Jan;8(1):19.
3. Barniol J, Niemann S, Louis VR, et al. Transmission dynamics of pulmonary tuberculosis between autochthonous and immigrant sub-populations. *BMC Infect Dis* 2009;9:197.
4. Andronikou S, Smith B, Hatherhill M, Douis H, Wilmshurst J. Definitive neuroradiological diagnostic features of tuberculous meningitis in children. *Pediatr Radiol* 2004 Nov;34(11):876-85.
5. Misra UK, Kalita J, Nair PP. Role of aspirin in tuberculous meningitis: a randomized open label placebo controlled trial. *J Neurol Sci* 2010 Jun 15;293(1-2):12-7.
6. Daniel BD, Grace GA, Natrajan M. Tuberculous meningitis in children: Clinical management & outcome. *Indian J Med Res*. 2019 Aug;150(2):117-130. doi: 10.4103/ijmr.IJMR\_786\_17. PMID: 31670267; PMCID: PMC6829784.
7. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers F, Benn CS, Joosten LA, Jacobs C, et al. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. *J Innate Immun* 2014;6(2):152-8.
8. Fletcher HA, Schrager L. TB vaccine development and the End TB Strategy: importance and current status. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2016 Apr;110(4):212-8.
9. Hong CY, Wang F, Gui J, Liu XL. Characteristics of pncA gene in multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates and its correlation with drug resistance to pyrazinamide. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 2012 May;46(5):436-9.
10. Stop TB Partnership Childhood TB Subgroup World Health Organization. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006 Oct;10(10):1091-7.
11. Soysal A, Millington KA, Bakir M, Dosanjh D, Aslan Y, Deeks JJ, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *Lancet*. 2005;366(9495):1443-51.
12. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet* 2006;367:1173-80.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi Akdağ R, editor 2011.
14. Floyd K, Global tuberculosis control - epidemiology, strategy, financing. WHO Report 2009 [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44241/9789241598866\\_eng.pdf?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44241/9789241598866_eng.pdf?sequence=1). Erişim tarihi:9.1.2022

15. Nelson LJ, Wells CD. Çocukluk çağı tüberkülozu küresel epidemiyolojisi. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:636-47.
16. Ortblad KF, Salomon JA, Bärnighausen T, Atun R. Stopping tuberculosis: a biosocial model for sustainable development. *Lancet*. 2015;386(10010):2354-62.
17. Parthasarathy A, Hitt S. BCG Vaccination: Is there light at end of the tunnel ?. *Journal of Pediatric Sciences* 2010;5:e48.
18. Kenyon TA, Driver C, Haas E, Valway SE, Moser KS, Onorato IM. Immigration and tuberculosis among children on the United States-Mexico border, County of San Diego, California. *Pediatrics* 1999;104(1):e8.
19. Diel R, Schneider S, Meywald-Walter K, Ruf CM, Rüsç-Gerdes S, Niemann S. Epidemiology of tuberculosis in Hamburg, Germany: long-term population-based analysis applying classical and molecular epidemiological techniques. *J Clin Microbiol* 2002;40(2):532-9.
20. Kentikelenis A, Karanikolos M, Williams G, Mladovsky P, King L, Pharris A, et al. How do economic crises affect migrants' risk of infectious disease? A systematic-narrative review. *Eur J Public Health*. 2015 Aug 28. pii: ckv151.
21. Nakken CS, Skovdal M, Nellums LB, Friedland JS, Hargreaves S, Norredam M. Vaccination status and needs of asylum-seeking children in Denmark: a retrospective data analysis. *Public Health* 2018;158:110-16.