

Tuberkuloosne meningiit

Maarja Niinemets¹
Juhendaja: Pille Taba^{2,3}

Eesti Arst 2021;
100(1):44–50

Saabunud toimetusse:
04.05.2020
Avaldamiseks vastu võetud:
27.08.2020
Avaldatud internetis:
25.01.2021

¹ TÜ meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala 5. kursuse üliõpilane,
² TÜ kliinilise meditsiini instituudi närvikliinik,
³ TÜ Kliinikumi närvikliinik

Kirjavahetajaautor:
Maarja Niinemets,
niinemets.maarja@gmail.com

Võtmesõnad:
tuberkuloosne meningiit,
kopsuväline tuberkuloos,
neuroinfektsioon

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon“ esitatud töö.

Tuberkuloosne meningiit on arenenud riikides harva esinev, kuid raske ning halva prognoosiga kopsuvälise tuberkuloosi vorm. Hoolimata väikesest esinemissagedusest peab kesknärvisüsteemi infektsiooni kahtluse korral kaaluma võimaliku etioloogiana ka tuberkuloosinakkust, eriti inimese immuunpuudulikkuse viiruse infektsiooni kaasumisel või muude immuunsüsteemi pärssivate seisundite korral. Sümptomid ja radioloogiline leid on mittespetsiifilised ning sarnanevad teiste neuroinfektsioonide omaga ning vahel ka aju vaskulaarsete haiguste kliinilise väljendusega. Et vähendada neuroloogiliste jääknähtude tekke ning surma riski, on kiire diagnoosimine ja raviga alustamine esmatähtis. Artikli eesmärk on anda ülevaade tuberkuloosse meningiidi riskiteguritest, avaldumisest, diagnoosimeetoditest ja ravist.

Tuberkuloos on nakkushaigus, mille tekitaja on bakter *Mycobacterium tuberculosis*. Haiguse põhiline avaldumiskoht on kopsud, kuid haaratud võivad olla ka teised elundid. Raskeim vorm on kesknärvisüsteemi tuberkuloos, mis moodustab tuberkuloosi juhtudest hinnanguliselt 1% ja avaldub kõige sagedamini tuberkuloosse meningiidina (TBM) (1, 2). Lisaks põhjustab *M. tuberculosis* kesknärvisüsteemis entsefaliiti, spondüliiti, müeliiti, abstsesse ja tuberkuloome (3).

EPIDEMIOLOOGIA JA RISKITEGURID

Tuberkuloosse meningiidi esinemissagedus on piirkonniti erinev ning sõltub tuberkuloosi levimusest rahvastikus (4). Eesti tuberkuloosiregistris on TBMi kohta eraldi andmed alates 1995. aastast, sellest ajast on Eestis diagnoositud kuni 3 juhtu aastas. Varem klassifitseeriti kesknärvisüsteemi tuberkuloosi vormid kui „muu kopsuväline tuberkuloos“ ning täpsed andmed pole registrist kättesaadavad. Viimase 10 aasta jooksul (perioodil 2010–2019) diagnoositud TBMi-juhtude osakaal kõigist esmase tuberkuloosi juhtudest on 0,5% (5).

Arengumaades on tuberkuloosist meningiidist enim ohustatud väikelapsed, kuid arenenud riikides, kus lapseea tuberkuloosi levimus on väike, haigestuvad enamasti täiskasvanud (2). Täiskasvanutel on olulisemad riskitegurid immuunpärssivad seisundid, millest peamine on inimese immuunpuudulikkuse viiruse

(HIV) nakkus. Lisaks on näidatud seost TBMi tekke ning immunosupressiivsete ravimite kasutamise ja kaasuva diabeediga. Ka D-vitamiini defitsiit, alkoholi liigtarvitamine, hiljutine glükokortikoidravi ja pahaloomulise kasvaja esinemine võivad olla seotud TBMi suurema tekkeriskiga (4, 6). Haigestumist võivad mõjutada ka isiku ja haigustekitaja geneetilised eripärad (7).

PATOGENEES

Sarnaselt teiste tuberkuloosivormidega saab tuberkuloosne meningiit alguse kopsuinfektsioonist (1). Mükobaktereid sisaldavate piisktuumade sissehingamisel jõuavad haigustekitajad kopsualveoolidesse ning paljunevad makrofaagides, neutrofiilides ja dendriitrakkudes. Järgneva rakulise immuunvastuse väljakujunemise käigus moodustuvad granuloomid, mille abil tuberkuloositekitajad isoleeritakse ja pidurdatakse nende paljunemist (8). Enne lõplikku infektsiooni tõkestamist esineb mükobaktereid väikeses kontsentratsioonis ka veres (7). Toimub hematogeenne levik kopsust kaugematesse paikmetesse, sealhulgas ajju (1, 8).

Oletatavad võimalused tuberkuloositekitajate kesknärvisüsteemi jõudmiseks on mikroobide iseseisev invasioon läbi hematoentsefaalbarjääri või kantakse need kohale nakatunud makrofaagides ja neutrofiilides. Kesknärvisüsteemis on olulisimad immuunregulaatorid mikrogliia rakud, mis on ka tuberkuloositekitajatele peamised sihtmärgid. Nende rakkude ülesanne on

mikroobi antigeenide äratundmine, millele järgneb immuunmehhanismide aktivatsioon (8). Algatatakse põletikutsütokiinide tuumorinekroosifaktor alfa (TNF- α), gammainterferooni (IFN- γ), interleukiin-1 (IL-1) ja interleukiin-6 (IL-6) tootmine. Need on olulised bakterite hävitamise ning nende toimel suureneb hematoentsefaalbarjääris perifeersete immuunrakkude läbilaskvus. Lokaalsete ja väljastpoolt kesknärvisüsteemi pärit immuunrakkude koostöös käivitatakse põletikuvastus (1).

Immuunmehhanismid ajus pole piisavad, et mükobakterid täielikult hävitada ning ajukelmetel või ajukoos formsid tuberkuloossed granuloomid (ingl *Rich focus*), mis võivad püsida latentsena aastaid. Richi ja McCordocki 1933. aastal avaldatud teooria kohaselt areneb meningiit granuloomide rebenemise ja patogeenide vabanemise tagajärjel subarahnoidaalruumi (1, 8). Tekkivale granulomatoossele põletikule on iseloomulik tihke eksudaat. Tüüpiliselt lokaliseerub protsess koljupõhimikul (8).

Nakatunud isiku immuunmehhanismid ja *Mycobacterium tuberculosis*'e perekonna (ingl *lineage*) virulentsus määravad, kas ja millise raskusega haiguse kliiniline pilt välja areneb. Sealjuures on tähtsad nii tuberkuloositekitaja kui ka peremeesorganismi geneetiline taust (8). Hematoentsefaalbarjääri läbimise eelduseks on mikroobide spetsiifilised molekulid, mille ekspressioon on geneetiliselt määratud ja *M. tuberculosis*'e tüvede vahel erinev (1). Lisaks ei põhjusta kõik tüved dissemineerunud vormi ühesuguse tõenäosusega (8). Polümorfismid peremeesorganismi kaasasündinud immuunsuse signaalradade ja retseptorite geenides võivad olla seotud nõrgema varase põletikutsütokiinide reaktsiooni ja kauem kestva bakteriteemiaga, mis tingib mõnede isikute suurema vastuvõtlikkuse kesknärvisüsteemi tuberkuloosile (7).

Olulised on ka mittegeneetilised tegurid. T-rakkude vahendatud immuunvastuse tähtsus tuberkuloosi infektsiooni kontrollimises ja lokaliseerimises seletab HIViga infitseeritud isikutel suuremat ohtu kopsuväliste vormide tekkeks. Immuunmoduleerivate ravimite nagu TNF- α inhibiitorite kasutamist seostatakse samuti suurema riskiga (7). Uuringutes korduvalt näidatud väikelaste suurem risk on tõenäoliselt seotud kaasasündinud ja omandatud immuunsuse ebaküpsusega (9).

KLIIINILINE PILT JA KULG

Tuberkuloosile meningiidile on iseloomulik aeglaselt arenev alaäge põletik, kuid võimalik on ka ägeda või kroonilise kuluga meningiit (10, 11). Kliiniline leid on mittespetsiifiline. Varases staadiumis esinevad mitmeid nädalaid kestvad üldnähud, nagu järk-järgult halvenev üldine enesetunne, kehatemperatuuri tõus, isutus ja peavalu. Haiguse arenedes kujunevad kesknärvisüsteemi haaratusele viitavad sümptomid, nagu meningeaalärritusnähud, epileptilised hood, oksendamine, neuroloogiline koldeleid ja teadvushäire.

Koljupõhimikul lokaliseeruva põletiku korral võivad olla haaratud III, VI ja VII kraniaalnärv, mille kliiniliseks avalduseks on silmaliigutajate või miimiliste lihaste funktsioonihäired (3, 4, 12). Hüponatreemia tekke võimalikud seletused on ebaadekvaatse anti-diureetilise hormooni sekretsiooni sündroom (ingl *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion*, SIADH) ja tserebraalne soolakaotussündroom (ingl *cerebral salt-wasting syndrome*, CSWS) (8). Iseloomulikuks, kuid mittespetsiifiliseks leiuks on hüdrotsesfaalia, mis kujuneb enamasti liikvoriteede ummistumise tagajärjel. Hüdrotsesfaalia on ka sagedasim koljusisese rõhu tõusu põhjus. Vaskuliit põhjustab ajuinfarktide teket. Kaasuvana võivad tekkida tuberkuloomid (3). TBMi korral pole harv ka seljaaju ja närvijuurte haaratus (13).

DIAGNOOSIMINE

Tuberkuloosile meningiidi diagnoosimise juures on tähtsad komponendid kliiniline, radioloogiline ja liikvori laboratoorne leid, muu tuberkuloosipaikme tuvastamine ning alternatiivsete diagnooside välistamine. Uuritavaks materjaliks on liikvor, millest peaks materjali analüüsiks võtma enne, kui alustatakse tuberkuloosivastast ravi (14, 15).

Piltidiagnostilistest meetoditest on esmavalikuks magnetresonantstomograafia (MRT), millel võrreldes kompuutertomograafiaga (KT) on suurem tundlikkus. Lisaks peab täpsustama, kas patsient on varem tuberkuloosi põdenud. Vajalik on ka haigustekitaja ravimitundlikkuse määramine kiiruuringu ja külvimeetodiga (14). Rindkere röntgeniülesvõte aitab tuvastada kopsutuberkuloosi, mis võib esineda kuni pooltel TBMi-patsientidest. Hingamisteede sekreedi uuringud on sealjuures samuti abiks (4, 14).

Mycobacterium tuberculosis'e tuvastamine liikvoris bakterioskoopiliselt või külvimeetodil on kuldne standard tuberkuloosse meningiidi diagnostikas (15). Mikroskoopia on suhteliselt kiire meetod ning tulemus saadakse kahe ööpäeva jooksul, kuid tundlikkuses on erinevad uuringud näidanud varieeruvust. Christensen kaasautoritega leidis, et mikroskoopiline uuring oli positiivne alla 10%-l TBMi-patsientidest, kuid näidatud on ka tundlikkust üle 50% (4). Mikroskoopia diagnostilist tõhusust on võimalik suurendada üle 6 ml liikvori koguse juures. Külvid on parema tundlikkusega, kuid mükobakterite aeglase kasvu tõttu kulub lõpliku tulemuse saamiseks kauem aega – vedelsöötme puhul keskmiselt 15 päeva ja tahket söödet kasutades kuni 8 nädalat (15).

Lisaks külvi tegemisele ja mikroskoopilisele uurimisele on TBMi kahtluse korral vaja teha ka molekulaarne kiiruuring. Molekulaarset kiiruuringut peab eelistama, kui liikvori on vähe (14). Polümeraasi ahelreaktsioonil (PCR) põhinevate kiiruuringutega saab tulemuse mõne tunni jooksul, kuid tundlikkus on väiksem kui külvil. Negatiivne tulemus ei välista tuberkulooset meningiiti (14, 16).

Molekulaarse kiiruuringuga saadakse esialgsed andmed ka ravimitundlikkuse kohta. Eestis on kasutusel kolm molekulaarset testi, mis võimaldavad määrata tuberkuloositekitaja tundlikkust isoleeritult rifampitsiini, korruga rifampitsiini ja isoniasiidi ning osa teise valiku ravimite suhtes. Andmed rifampitsiiniresistentsuse kohta saadakse minimaalselt mõne tunni, teiste ravimite puhul 1–2 päeva jooksul. Lisaks sellele on vaja määrata tundlikkus ka külvimeetodil (14).

Iseloomulikuks liikvori leiuks tuberkuloosse meningiidi puhul on valgu kontsentratsiooni suurenemine üle 1 g/l ning glükoosi hulga vähenemine alla 2,2 mmol/l. Samuti väheneb liikvori- ja seerumiglükoosi suhe (< 0,5). Esineb ka pleotsütoos (10–500 rakku mikrolitris) ning leukotsüütide koguarvust moodustavad lümfotsüüdid üle 50% (15). Kaasuv HIV-infektsioon võib põhjustada ebatüüpilist leidu. Cecchini jt võrdlesid liikvori analüüside tulemusi HI-viirusega nakatunud ja mittenakatunud tuberkulooset meningiiti põdevatel patsientidel. Kaasuva HIV-infektsiooniga isikutel puudusid suurema tõenäosusega liikvoris põletiku tunnused ning valgu

hulk oli väiksem. Iseloomulikud olid need tunnused eelkõige CD4-rakkude väikeste väärtuste korral (< 50 rakku mikrolitris). Glükoosisisalduses rühmade vahel olulisi erinevusi ei täheldatud (17).

Tuberkuloosete meningiidile iseloomulikuks MRT-leiuks on hüdrotsefaalia, ajukelmete kontrasteerumine basaalsisternide ümber, eksudaadi kogunemine tsisternides, infarktikolded ja tuberkuloomid. Kahjustused võivad olla nähtavad ka seljaaju eri osades (13).

Tuberkulooset meningiiti peab eristama muudest infektsioosetest ja mitteinfektsioosetest kesknärvisüsteemi haigustest, mille korral esinev sümptomaatika ja kliiniline leid on sarnased TBMi mittespetsiifilise väljendusega (3, 11) (vt tabel 1). HIV-positiivsete patsientide puhul on immuunsupressioonist tingituna potentsiaalsete alternatiivsete diagnooside nimekiri pikem ja mõelda tuleb ka näiteks krüptokokk-infektsioonile ja neurosüüfilisele. Samuti pole välistatud mitme infektsiooni samaaegne esinemine (11).

RAVI

Tuberkuloosse meningiidi ravi on kompleksne ja hõlmab nii tuberkuloosivastast kui ka tüsistuste kirurgilist ja medikamentosset ravi (2).

Tuberkuloosivastane ravi

Viivitus raviga alustamisel suurendab surma riski (10). Seetõttu peab tuberkuloosivastane ravi algama kohe, kui tekib TBMi kahtlus, seega juba enne diagnoosi kinnitamist mikrobioloogiliste või molekulaarsete meetoditega. Kui pole tugevat kahtlust hulgiravimiresistentse tekitaja suhtes, alustatakse empiirilist ravi tuberkuloosi standardraviskeemi kuuluvate ravimite isoniasiidi, rifampitsiini, pürasiinamiidi ja etambutooliga (2). Resistentsuse kahtluse korral, näiteks eelneva kontakti puhul ravimiresistentse tuberkuloosihaikega, peaks esmaste ravimite valikul arvestama tekitaja eeldatavat ravimitundlikkust (18). Ravimitundlikkuse andmete selgumisel tehakse vajaduse korral raviskeemis muudatusi (2, 18).

Eestis on ravimiresistentse tuberkuloosi levimus suur. 2018. aastal olid Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel 22% esmastest ja 50% korduvalt diagnoositud juhtudest rifampitsiini- või hulgiravimiresistentsed (19). Hulgiravimiresistentseks peetakse tekitajat, mis on korruga

Tabel 1. Tuberkuloosse meningiidi diferentsiaaldiagnoos (3, 11)

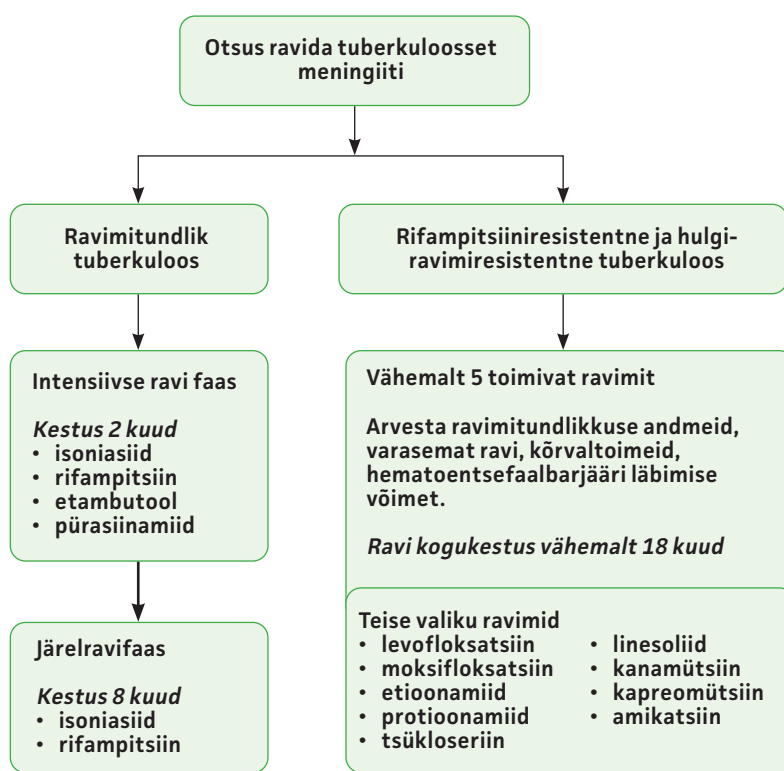
| Haigus | Tunnused |
|--|---|
| Bakteriaalne meningiit (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Palavik, kuklakangestus, peavalu, oksendamine • Äge kulg; võib jälgendada alaägedat meningiiti, eriti osaliselt ravitud bakteriaalne meningiit • Liikvor: neutrofiilide hulk ↑ (> 1000 raku mikrolitris), glükoosisisaldus ↓, valgusisaldus ↑ • MRT: ajukelme kontrasteerumine, võimalikud hüdrotsfaalia, abstsessid, ventrikuliit, infarktiaalad |
| Viiruslik meningiit, entsefaliit (enteroviirused, herpesviirused) | <ul style="list-style-type: none"> • Äge aseptiline meningiit • Peavalu, palavik, meningeaalsündroom • Liikvor: pleotsütoos, glükoositase normaalne või ↓ • MRT: valgeaine kahjustusalad, ajukelme kontrasteerumine |
| Seenmeningiit (<i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Coccidioides sp.</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Alaäge või krooniline meningiit • Liikvor: mononukleaarne pleotsütoos, glükoosisisaldus ↓, valgusisaldus ↑ • MRT: hüdrotsfaalia, ajukelme kontrasteerumine, võimalikud abstsessid, granuloomid, infarktiaalad • Immuunkomprimeeritud isikud |
| Neurospiroos (<i>Treponema pallidum</i>) | <ul style="list-style-type: none"> • Alaäge meningeaalsündroom • MRT: üksikud või mitmed valgeaine kahjustusalad, infarktikolded, gummad, ajukelme kontrasteerumine |
| Ajukelme kartsinomaatoos | <ul style="list-style-type: none"> • Alaäge või krooniline meningeaalsündroom • Progresseeruv peavalu ± seljavalu, kraniaalnärvi ja närvijuurte haaratus • Liikvor: pleotsütoos maliigsete rakkudega, glükoosisisaldus ↓, valgusisaldus ↑ • MRT: difuusne ja osaliselt nodulaarne ajukelme kontrasteerumine, hüdrotsfaalia |
| Süsteemne erütematoosne luupus | <ul style="list-style-type: none"> • Avaldub aseptilise meningiidina • MRT: võivad esineda infarktiaalad ja valgeaine kahjustuskolded |
| Neurosarkoidoos | <ul style="list-style-type: none"> • Alaäge või krooniline meningiit • VII kraniaalnärvi ja hüpofüüsi haaratus • Liikvor: pleotsütoos, valgusisaldus ↑ • MRT: granuloomid aju parenhüümis, ajukelme kontrasteerumine, perivaskulaarne kontrasteerumine |

MRT – magnetresonantstomograafia

resistentne nii isoniasiidide kui ka rifampitsiini suhtes (14).

Ravimitundliku haigustekitaja korral on raviskeemis samad preparaadid, mis kopsutuberkuloosi puhul (vt joonis 1). 2017. aasta Eesti ravijuhendi kohaselt on kesknärvisüsteemi tuberkuloosi intensiivse ravi faasis, mis kestab 2 kuud, kasutusel korraga 4 preparaati: isoniasiid, rifampitsiin, etambutool ja pürasiinamiid. Järgneb 8 kuu pikkune järelravi faas isoniasiidide ning rifampitsiini (14).

Mõnede tuberkuloosivastaste ravimite, nagu paraaminosaltsüülhappe, etambutooli ja aminoglükosiidide võime läbida hematoentsefaalbarjääri on suhteliselt väike. Rifampitsiin läbib hematoentsefaalbarjääri samuti võrdlemisi halvasti, maksimaalne kontsentratsioon liikvoris on vaid kuni 30% vereplasma omast. Sellest hoolimata viitab suur suremus rifampitsiiniresistentse tüve korral selle preparaadi olulisusele TBMi ravis. Hea läbimisvõimega on isoniasiid, mille puhul saavutatakse liikvoris vereplasmaga peaaegu võrdne kontsentratsioon. Suhteliselt heade farmakokineetiliste omadustega on ka fluorokinoloonid (levofloksatsiin ja



Joonis 1. Tuberkuloosse meningiidi tuberkuloosivastane ravi (2, 14, 18).

moksifloksatsiin), etioonamiid, pürasiinamiid, linesoliid ja tsükloseriin (2, 18, 20). Neid aspekte peaks arvestama eriti rifampitsiini suhtes resistentse ja hulgiravimiresistentse tekitaja puhul. Teise valiku ravimitena peaks eelistama neid, mis läbivad hematoentsefaalbarjääri hästi ja saavutavad liikvoris suure kontsentratsiooni.

WHO soovitude kohaselt peab skeemis olema vähemalt viis toimivat ravimit ning arvesse peab võtma ka varem saadud ravi ja ravimite kõrvaltoimeid. Hulgiravimi- ja rifampitsiiniresistentse haigusjuhu korral kestab ravi vähemalt 18 kuud (2, 18).

Glükokortikosteroidid

Glükokortikosteroidide (GKS) kasutamine TBMi ravis on olnud vaieldav. Patsientidel, kellel lisaks tuberkuloosivastastele preparaatidele on kasutatud GKSi, on täheldatud elulemuse paranemist. Tsütokiinide tootmise pärssimise kaudu vähendavad GKSid põletikureaktsiooni subarahnoidaalruumis ja ajuveresoontel, samuti vähendavad nad ajuturset ja koljusisest rõhku. Teisest küljest seostatakse GKSide kasutamist immuunsupressiooniga ning kõrvaltoimete, nagu seedetrakti haavandid ja hüperglükeemia esinemisega. Lisaks on arvatud, et ellujäänutel tekivad sagedamini väga rasked neuroloogilised jääknähud (21).

Cochrane'i 2016. aastal ilmunud ülevaates koondati üheksa juhuslikustatud kontrolluuringu tulemused. Neis uuringutes oli võrreldud suremust ja raske püsiva neuroloogilise defitsiidi teket patsientidel, kes lisaks tuberkuloosivastastele preparaatidele said kas GKS-ravi või platseebot. Erinevate uuringute tulemusi analüüsidest leiti, suremus oli GKS-ravi korral 25% väiksem. Raskete hilistüsistuste tekke sagedus oli rühmades sarnane (riskide suhe 0,92; 95% usaldusvahemik 0,71–1,20). Usaldusvahemik sisaldab ka riski, et GKS-ravi on seotud tüsistuste tõenäolisema tekkega, kuid arvestades selle tulemi pigem väikest tõenäosust ning ravi head efekti elulemuse paranemisele, soovitatakse GKSe tuberkuloosse meningiidi ravis kasutada (21).

Ülevaate põhjal ei saa teha lõplikke järeldusi, kas GKS-ravi on efektiivne HIV-infektsiooni ja üldiselt immuunsupressiooni korral. Ühes uuringus küll võrreldi HIV-positiivsete ja HIV-negatiivsete patsientide tulemeid ning kaks rühma oluliselt ei erine, kuid see võis olla tingitud HIV-

positiivsete osalejate küllaltki väikesest arvust uuringus (21).

Aspiriin

Aspiriini lisamisel TBMi raviskeemi on kirjeldatud suremuse ja jääknähtude esinemise vähenemist (22). Arvatakse, et aspiriin oma põletiku- ja tromboosivastase toime kaudu hoiab ära ajuinfarkti teket, mis on üks olulisemaid TBMi tüsistusi ja seotud halva kaugtulemiga. Mai kaasautoritega leidis, et kinnitatud TBMi diagnoosiga HIV-negatiivsetel täiskasvanutel vähendas aspiriin võrreldes kontrollrühmaga statistiliselt oluliselt suremust ja ajuinfarkti teket (23). Seevastu ühes varasemas uuringus lapspatsientidega ei andnud aspiriini kasutamine oluliselt paremat tulemust (24). Edasised uuringud on vajalikud, et aspiriini efektiivsust TBMi ravis täpsemalt hinnata (23).

Sümptomaatiline ravi

Selleks, et tuberkuloosse meningiidi ravi oleks edukas, ei piisa enamasti ainult haigus-tekitaja vastu suunatud ravist, vaid tegelema peab ka potentsiaalselt eluohtlike või püsivaid jääknähtusid põhjustavate tüsistustega. Vajalik on hüponatreemia korrigeerimine ning koljusisese rõhu suurenemise vastane ravi. Kommunikatiivset hüdrotsefaaliat tuberkuloosse meningiidi korral on võimalik ravida medikamentooselt mannitooli, furosemiidi või atsetasoolamiidiga. Obstruktiivse hüdrotsefaalia puhul on kasutusel endoskoopilised ja ajuvatsakeste šunteerivad protseduurid (2, 22). Epileptiliste hoogude korral võivad patsiendid vajada antiepileptilist ravi (12). Lisaks on olulised patsiendi kehatemperatuuri, vererõhu, kudede oksügenisatsiooni ning vedelikutasakaalu jälgimine ja kontrollimine ning adekvaatse gaasivaetuse tagamine. Vajaduse korral rakendatakse kopsude mehaanilist ventilatsiooni (22).

Antiretroviirusravi

Tuberkuloosi põdevaid patsiente peab testima ka HIV-nakkuse suhtes (4). HIV-nakkuse kandjate ja mitte kandjate tuberkuloosse meningiidi ravi põhimõtted on sarnased. Siiski võivad antiretroviirusravimite koostoimed ja toksilisuse profiili osaline kattumine tuberkuloosivastaste preparaatidega ning põletikulise immuunrekonstitutsiooni sündroomi teke (ingl *immune reconstitution inflammatory syndrome*, IRIS) muuta käsitluse keerulisemaks.

Eelnevalt diagnoosimata HIV-infektsiooni või muul põhjusel antiretroviirusravi (ARV-ravi) mitte saavate patsientide puhul tekib küsimus, millal oleks ajaliselt kõige õigem ARV-ravi alustada (25). Kui ARV-ravi alustada varakult pärast tuberkuloosivastase ravi algust, areneb suurema tõenäosusega IRIS, kuid viivitamisel viirusevastase raviga riskitakse HIV-infektsiooni progresseerumisega (25, 26). Török kaasautoritega leidis, et ravi üheaegne alustamine patsientidel ei parandanud tulemit võrreldes nendega, kes hakkasid ARV-ravi saama kaks kuud hiljem. Seevastu esines kohese ravi rühmas rohkem raskeid kõrvaltoimeid (25). Seetõttu soovitatakse tuberkuloosi kesknärvisüsteemi vormide korral viirusevastase ravi algust edasi lükata 4–6 nädalat (26).

Paradoksaalsed reaktsioonid

Pärast adekvaatse tuberkuloosivastase ravi alustamist ja algset haigusilmingute vähenemist tekivad mõnedel patsientidel nn paradoksaalsed reaktsioonid, mis avalduvad sümptomite ja kahjustuste süvenemise või uute tekkena ning liikvori laboratoorse leiu halvenemisena. Singh ja kaasautorid kirjeldasid oma uuringus selliseid muutusi ligi kolmandikul patsientidest.

Paradoksaalsed reaktsioonid on põhjustatud ülemäärasest põletikuvastusest vabanevatele mükobakteri antigeenidele, kuid need reaktsioonid ei tähenda, et ravi poleks tõhus. On leitud, et paradoksaalsete muutuste teke ei mõjuta haiguse tulemit. Nähtust on oluline eristada teistest põhjustest, nagu ravimiresistentsus või meningiidi muu etioloogia, mis tingivad halvenemise vaatamata tuberkuloosivastasele ravile (27).

PROGNOOS

Prognoosi mõjutab oluliselt aeg sümptomite tekkest diagnoosimise ja ravi alustamiseni (10). Määravad tegurid on ka patsiendi vanus, immuunseisund, sümptomite raskus, muu tuberkuloosivormi samaaegne esinemine ja tuberkuloositekitaja ravimitundlikkus (10, 28).

Kaasuv hilises staadiumis HIV-infektsioon on üks olulisimaid tegureid, mis on seotud suurema suremusega. Thao jt töös, kuhu olid kaasatud 5 uuringu tulemused, leiti, et HIV-negatiivsetest TBMi-patsientidest suri 9 kuu jooksul 23,0% ning kaasuva HIV-infektsiooni korral 51,3% (29). Halva prognoosiga on ka hüdrotsefaalia, ajuinfarkti ja teadvushäire

esinemine ning patsiendi kõrge iga (10). Hulgiravimiresistentse tuberkuloosi korral on suremus ligi 100%, kui piisavalt varakult ei muudeta raviskeemi (30).

Pöördumatute tüsistuste teke on hoolimata ravist kõigis vanuserühmades küllaltki suur, erinevate uuringute andmetel esinevad need kuni pooltel ellujäänud patsientidest (6). Sagedasteks väljendusteks on kognitiivsete ja mootorsete funktsioonide ning nägemise häired. Jääknähtude tekke tõenäosus on suurem tuberkuloosse meningiidi varajaste tüsistuste korral, nagu koljusisese rõhu tõus ja isheemilised infarkt, mis põhjustavad aju struktuuride kahjustust (28). Süringomüelia on võimalik tüsistus seljaaju haaratuse korral (13).

ENNETUS

Aastal 2006 ilmunud metaanalüüsi kohaselt on Calmette'i-Guérini batsilli (BCG) vaktsiin hea tõhususega, et ennetada lastel tuberkuloosi miliaarset vormi ning meningiiti. Hinnanguliselt ennetatakse alla 5aastastel vaktsiinide abil aastas ligi 30 000 tuberkuloosse meningiidi juhtu. Uuringutes, mis on näidanud BCG-vaktsiini tõhusust, ollakse seisukohal, et tuberkuloosi suure levimusega riikides peaks vaktsineerimisega jätkama, et hoida lastel ära TBMi kui potentsiaalselt eluohtliku ja raskeid tüsistusi tekitava haiguse kujunemine. Täiskasvanutel on vaktsiini tõhusus ebaselge (31).

Teiseks riskirühmaks on HIV-positiivsed isikud, kellel CD4-rakkude arv on oluliselt vähenenud. HIV-nakkus mitte ainult ei soodusta tuberkuloosse meningiidi teket, vaid on seotud ka tunduvalt halvema tulemiga. Seetõttu on tähtis HIV-nakkuse varajane diagnoosimine ja antiretroviirusravi alustamine, et vähendada immuunsüsteemi kahjustumist ning vastuvõtlikkust rasketele infektsioonidele (25).

Esmatähtis TBMi ennetuses on aga tuberkuloosi leviku üldine tõkestamine, kus olulisel kohal on nakkusohtlike patsientide kiire tuvastamine ning järjepideva ja tõhusa tuberkuloosiravi rakendamine (19).

KOKKUVÕTE

Tuberkuloosne meningiit on raske kulu ja halva prognoosiga kopsuvälise tuberkuloosi vorm. Haigestumise, püsivate jääknähtude ning surmlõppe riski suurendavad kaasuvad immuundefitsiitsed seisundid, nagu HIV-infektsioon. Tuberkuloosse menin-

giidi kliiniline pilt on mittespetsiifiline ning diagnoosimine keeruline. Haiguse kahtluse korral peab veel enne diagnoosi kinnitamist alustama kiiresti empiirilist ravi, et vältida tüsistuste teket ja surma. Raviskeemides on samad preparaadid, mis tuberkuloosi kopsuvormi puhul. Resistentsete tuberkuloositüvede esinemise korral on vaja teha raviskeemis muudatusi ning sobivate ravimite valikul peab arvestama ravimitundlikkuse andmeid ja ravimite võimet läbida hematoentsefaalbarjääri. Glükokortikosteroidide lisamine skeemi vähendab suremust. Samuti on olulisel kohal sümptomaatiline ravi.

SUMMARY

Tuberculous meningitis

**Maarja Niinemets¹
Supervisor: Pille Taba^{2,3}**

Tuberculosis of the central nervous system is the most severe form of *Mycobacterium tuberculosis* infection, which accounts for approximately 1% of the cases of active tuberculosis. Most frequently, it manifests as tuberculous meningitis (TBM). Despite treatment, TBM is associated with high rates of neurological sequelae and mortality. Immunocompromised individuals such as those infected with human immunodeficiency virus are at higher risk for developing TBM. The clinical presentation of the disease is nonspecific and the diagnosis can be difficult. If TBM is suspected, empirical treatment must be initiated immediately, even before the diagnosis is confirmed. Antimicrobial treatment guidelines are based on those used to treat pulmonary tuberculosis. In the case of drug-resistant TBM, regimen changes are needed. Adjunctive glucocorticoid therapy has shown a positive impact on reducing mortality. In addition, supportive treatment is an integral part of the management of TBM.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Isabel BE, Rogelio HP. Pathogenesis and immune response in tuberculous meningitis. *Malays J Med Sci* 2014;21:4–10.
2. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect* 2009;59:167–87.
3. Schaller MA, Wicke F, Foerch C, Weidauer S. Central nervous system tuberculosis: etiology, clinical manifestations and neuroradiological features. *Clin Neuroradiol* 2019;29:3–18.

4. Christensen AS, Andersen AB, Thomsen VO, Andersen PH, Johansen IS. Tuberculous meningitis in Denmark: a review of 50 cases. *BMC Infect Dis* 2011;11:47.
5. Tuberkuloosiregister. Tervisetatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel TB10: tuberkuloosi esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi 25.08.2020 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2020.
6. Ducomble T, Tolksdorf K, Karagiannis I, et al. The burden of extrapulmonary and meningitis tuberculosis: an investigation of national surveillance data, Germany, 2002 to 2009. *Euro Surveill* 2013;18:20436.
7. Krishnan N, Robertson BD, Thwaites G. The mechanisms and consequences of the extra-pulmonary dissemination of *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)* 2010;90:361–6.
8. Davis AG, Rohlwink UK, Proust A, Figaji AA, Wilkinson RJ. The pathogenesis of tuberculous meningitis. *J Leukoc Biol* 2019;105:267–80.
9. Vanden Driessche K, Persson A, Marais BJ, Fink PJ, Urdahl KB. Immune vulnerability of infants to tuberculosis. *Clin Dev Immunol* 2013. doi: 10.1155/2013/781320.
10. Wen L, Li M, Xu T, Yu X, Wang L, Li K. Clinical features, outcomes and prognostic factors of tuberculous meningitis in adults worldwide: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2019;266:3009–21.
11. Bahr NC, Boulware DR. Methods of rapid diagnosis for the etiology of meningitis in adults. *Biomark Med* 2014;8:1085–103.
12. Misra UK, Kumar M, Kalita J. Seizures in tuberculous meningitis. *Epilepsy Res* 2018;148:90–5.
13. Garg RK, Malhotra HS, Gupta R. Spinal cord involvement in tuberculous meningitis. *Spinal Cord* 2015;53:649–57.
14. Kopsu- ja kopsuvälise tuberkuloosi käsitus, RJ-A/18.1-2017 Ravijuhendite nöökoda. 2017.
15. Taba P, Lutsar I. Chronic infectious inflammatory diseases of the central nervous system. In: Deisenhammer F, Sellebjerg F, Teunissen CE, Tumul H, eds. *Cerebrospinal Fluid in Clinical Neurology*. Cham: Springer International Publishing Switzerland, 2015:211–3.
16. Donovan J, Thu DDA, Phu NH, et al. Xpert MTB/RIF Ultra versus Xpert MTB/RIF for the diagnosis of tuberculous meningitis: a prospective, randomised, diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis* 2020. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30649-8.
17. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, et al. Tuberculous meningitis in HIV-infected and non-infected patients: comparison of cerebrospinal fluid findings. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:269–71.
18. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. 2019.
19. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019. Geneva: World Health Organization.
20. Donald PR. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-tuberculosis agents in adults and children. *Tuberculosis (Edinb)* 2010;90:279–92.
21. Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD002244.
22. Donovan J, Figaji A, Imran D, Phu NH, Rohlwink U, Thwaites GE. The neurocritical care of tuberculous meningitis. *Lancet Neurol* 2019;18:771–83.
23. Mai NTH, Dobbs N, Phu NH, et al. A randomised double blind placebo controlled phase 2 trial of adjunctive aspirin for tuberculous meningitis in HIV-uninfected adults. *Elife* 2018;7:1–20.
24. Schoeman JF, van Rensburg AJ, Laubscher JA, Springer P. The role of aspirin in childhood tuberculous meningitis. *J Child Neurol* 2011;26:956–62.
25. Török ME, Yen NT, Chau TT, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2011;52:1374–83.
26. Bahr N, Boulware DR, Marais S, Scriven J, Wilkinson RJ, Meintjes G. Central nervous system immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Infect Dis Rep* 2013;15:583–93.
27. Singh AK, Malhotra HS, Garg RK, et al. Paradoxical reaction in tuberculous meningitis: presentation, predictors and impact on prognosis. *BMC Infect Dis* 2016;16:306.
28. Chen HL, Lu CH, Chang CD, et al. Structural deficits and cognitive impairment in tuberculous meningitis. *BMC Infect Dis* 2015;15:279.
29. Thao LTP, Heemskerck AD, Geskus RB, et al. Prognostic models for 9-month mortality in tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis* 2018;66:523–32.
30. Heemskerck AD, Nguyen MTH, Dang HTM, et al. Clinical outcomes of patients with drug-resistant tuberculous meningitis treated with an intensified antituberculosis regimen. *Clin Infect Dis* 2017;65:20–8.
31. 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.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Estonia,

² Department of Neurology and Neurosurgery, University of Tartu,

³ Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to: Maarja Niinemets, niinemets.maarja@gmail.com

Keywords: tuberculous meningitis, extrapulmonary tuberculosis, neuroinfectious disease