

Tuberkulom mozku

mjr. MUDr. Pavel Diviš

Neurologické oddělení Ústřední vojenské nemocnice – Vojenské fakultní nemocnice Praha

Tuberkulom mozku patří v České republice mezi raritní příčiny intrakraniálních expanzí. Jedná se častěji o mnohočetné ložiskové postižení mozku v rámci postprimární formy tuberkulózy. Definitivní diagnózu lze stanovit histopatologickým a/nebo bakteriologickým vyšetřením, pravděpodobnou diagnózu pak zlepšováním klinického stavu a regresí ložisek po nasazení kauzální léčby antituberkulotiky. Prognóza po zahájení terapie je poměrně příznivá, mortalita je udávána pouze 10%. Autor prezentuje 56letou pacientku s histologicky verifikovaným tuberkulomem mozku a doporučuje vždy provést biopsii mozku i u starších pacientů s obrazem izolovaného či mnohočetného „metastatického“ postižení mozku s negativním nálezem primárního extracerebrálního tumoru při komplexním onkologickém vyšetření.

Klíčová slova: tuberkulom, biopsie, magnetická rezonance, expanze.

Tuberculoma of the brain

Tuberculoma of the brain is among rare causes of intracranial expansions in the Czech Republic. More frequently, there is multifocal brain disease as part of the postprimary form of tuberculosis. A definitive diagnosis can be made based on histopathological and/or bacteriological examination; a probable diagnosis can be made based on improvement in the clinical condition and focal regression after commencing causal therapy with antituberculosis drugs. Following treatment initiation, the prognosis is relatively favorable; the mortality rate is reported to be only 10%. The author presents a case of a 56-year-old female patient with a histologically proved tuberculoma of the brain and recommends to always perform brain biopsy even in older patients who present with isolated or multiple "metastatic" brain disease and with a negative finding of primary extracerebral tumor on comprehensive oncological evaluation.

Key words: tuberculoma, biopsy, magnetic resonance imaging, expansion.

Seznam zkratk

BCG – Bacillus Calmette-Guerin

CT – výpočetní tomografie

DNA – deoxyribonukleová kyselina

HE – hematoxylin-eozin

MR – magnetická rezonance

PCR – polymerázová řetězová reakce

ppm – miliontina; zde vnějšího magnetického pole vyznačovaná na stupnici δ , vyjadřuje chemický posun

TBC – tuberkulóza

Úvod

Mozkový tuberkulom je v našich podmínkách extrémně vzácnou příčinou expanzivních intrakraniálních lézí. Přes dlouhodobou stagnaci výskytu tuberkulózy na našem území však jistě nelze v budoucnu predikovat vliv zrušení povinného očkování dětské populace BCG vakcínou v kontextu se zvýšenou migrací obyvatel z rozvojových zemí, celosvětově vzrůstající rezistencí na antituberkulotika i možným nárůstem bezdomovectví a chudoby. Smyslem sdělení je připomenout odborné veřejnosti existenci této nozologické jednotky zejména s ohledem na její relativně dobrou kurabilitu.

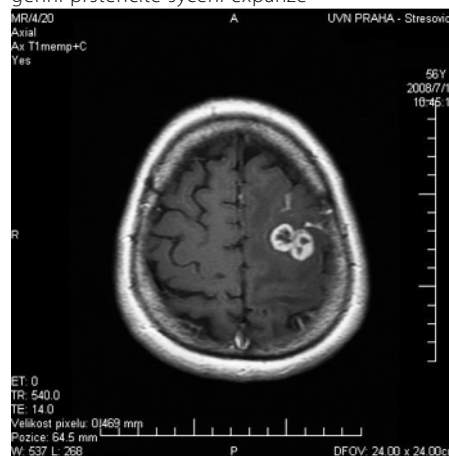
Kazuistika

56letá dosud zdravá pacientka žijící na venkově a zabývající se chovem holubů a drůbeže prodělala v červenci 2008 opakovaně parciální

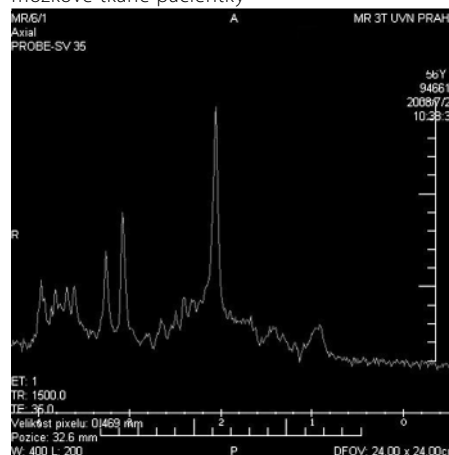
komplexní epileptické záchvaty s klonickými záškuby pravostranných končetin. V objektivním neurologickém nálezu zjištěna pouze frustní pravostranná hemiparéza. Na MR mozku zobrazeno v levém frontálním laloku ložisko o velikosti 25 mm výrazně hypointenzní v T2 vážení, bez porušení difuze, na T1 vážení s aplikací gadoliniové kontrastní látky přítomno periferní prstenčité syčení (obrázek 1), na MR spektroskopii patrná elevace lipidů (vrchol 1,3 ppm) a laktátu a výrazné snížení N-acetylaspartátu, kreatininu a cholinu (obrázek 2, 3). Provedená vyšetření k zachycení eventuálního extracerebrálního primárního tumoru (CT hrudníku a břicha, mammografie a ultrasonografie prsů, gynekologické a kožní vyšetření) byla negativní. Doplněná panangiografie mozku před zprvu zvažovanou stereotaktickou biopsií neprokázala patologickou vaskularizaci ložiska. Nakonec však bylo přistoupeno k radikální resekci ložiska pod peroperační kontrolou a navigací pomocí MR. Velikým překvapením byl následný histologický nález se zachycenou mozkovou tkání s rozsáhlým ložiskem nekrózy takzvaně popraškového charakteru (obrázek 4), v okolí přítomny četnější tuberkuloidní granulomy (obrázek 5), dále hojnější samostatné obrovské vícejaderné buňky Langhansova typu. V okolí tuberkuloidních granulomů zjištěna lymfoplazmocytní zánětlivá celulóza. Mezi tuberkuloidními granulomy na periferii nekrózy se vyskytovaly četnější buňky s jemně pěnitou cytoplazmou. I když v barvení

Neurol. praxi 2013; 14(4): 203–205

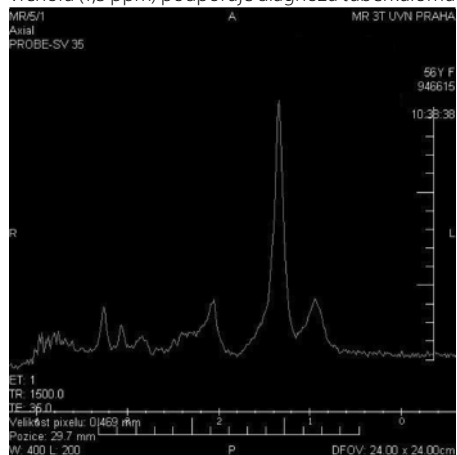
Obrázek 1. MR T-1 vážený axiální řez s použitím gadoliniové kontrastní látky zobrazující nehomogenní prstenčité syčení expanze



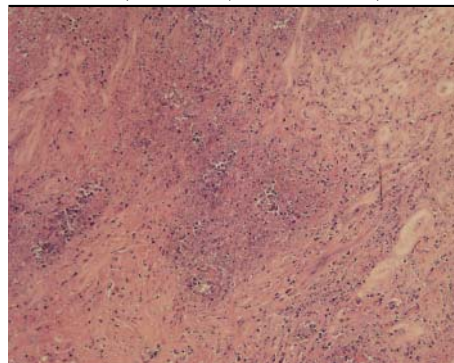
Obrázek 2. MR-spektroskopický záznam zdravé mozkové tkáně pacientky



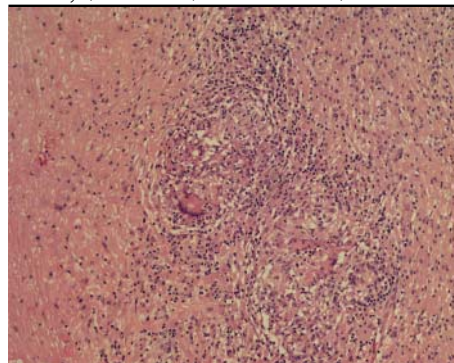
Obrázek 3. MR-spektroskopický záznam z patologického ložiska ukazující ve srovnání s předchozím obrázkem zvýšení lipidů a laktátu a výrazné snížení N-acetylaspartátu, kreatininu a cholinu, což prokazuje významný podíl nekrotických změn v ložisku oproti mozkové tkáni a vzhledem k lipidovému vrcholu (1,3 ppm) podporuje diagnózu tuberkulomu



Obrázek 4. Tzv. poprašková nekróza v centrální části ložiska (barvení HE, zvětšeno 100 x)



Obrázek 5. Tuberkuloidní granulomy na periferii nekrózy (barvení HE, zvětšeno 100 x)



dle Ziehl-Neelsena nebyly prokázány tyčinkovité mikroorganismy, charakter afekce s největší pravděpodobností odpovídal tuberkulomu mozku. Následně byla doplněna lumbální punkce s nespecifickým nálezem pouze lehce zvýšené celkové bílkoviny (0,49 g/l), ze zánětlivých mákrů jen elevace orosomukoidu (7,23 mg/l), ostatní cytobiochemické parametry byly normální. PCR na mykobakteriální DNA v likvoru, jakož i v séru a sputu byla negativní. Rovněž tuberkulinový kožní test, quantiferonový test, kultivační vyšetření sputa a likvoru byly negativní. Pacientka se podro-

bila léčbě antituberkulotiky ve složení isoniazid, rifampicin, ethambutol a pyrazinamid 60 dnů, poté pokračovala v kombinaci isoniazid a rifampicin 12 měsíců. Další neurologické ambulantní kontroly neprokázaly recidivu procesu, pacientka je trvale až do současnosti (duben 2012) bez subjektivních stesků, v neurologickém nález bez lateralizace, další epileptické záchvaty se již neopakovaly.

Diskuze

Mozkový tuberkulom je expanzivně se chovající ložiskový proces lokalizovaný v mozkové tkáni nejčastěji supratentoriálně. Převažuje kortikální postižení frontálního a parietálního laloku dominantní hemisféry, jen mírně čtenější je mnohočetný výskyt než solitární postižení. Velikost expanzí kolísá od 1 mm do 5 cm, maximální popsany počet byl 100 ložisek (Idris et al., 2007; Wasay et al., 2003, 2004). V rozvojových zemích zaujímá tuberkulom mozku 5–30,5 % ze všech intrakraniálních expanzivních lézí, kdežto ve vyspělých zemích se jedná o zřídka onemocnění s podílem maximálně 0,15 až 0,18 % (Idris et al., 2007; Bölük et al., 1998). Etiopatogeneticky jde o hematogenní rozsev tuberkulózních mykobakterií v rámci postprimární formy tuberkulózy (TBC).

Histologicky se tuberkulom skládá z kaseózního centra s ojedinělými mykobakteriemi, které je obklopeno granulomatózní tkání tvořenou obrovskobuněčnými Langhansovými elementy, epitelioidními buňkami a makrocyty, zevně je dále proces ohraničen gliózním pouzdrem a edematózně prosáklou mozkovou tkání. Symptomatika se obvykle neliší od jiných expanzivních procesů, poměrně časté jsou epileptické paroxysmy (70 %), případně se mohou vyskytovat navíc v 18–59 % subfebrilie až febrilie (Wasay et al., 2004). Diagnostika je poměrně obtížná i vzhledem ke skutečnosti, že pozitivní anamnéza proběhlé TBC bývá maximálně u poloviny pacientů a současně zachycená extrakraniální manifestace TBC se nachází jen u zhruba třetiny pacientů (Haddadian et al., 2005). Zvýšená sedimentace je nespecifickým nálezem a nemusí být přítomna. Tuberkulinový kožní test (Mantoux) má určitý význam jen v komunitách, kde není tuberkulóza endemická. Významnějším je tzv. quantiferonový krevní test na TBC. Základní cytobiochemické a vzhledem k časové a technické náročnosti i kultivační, mikroskopické a radiometrické vyšetření mozkomíšního moku bývá málo přínosné, na rozdíl od klasické bazilární meningitidy. Nejčastěji popisovanou abnormitou je mírná elevace celkové bílkoviny (Bölük et al., 1998). Velmi specifickým, méně již senzitivním,

vyšetřením je stanovení mykobakteriální DNA metodou PCR (Idris et al., 2007). Nezastupitelným je grafické vyšetření mozku, výhoda magnetické rezonance (MR) před zobrazením výpočetní tomografií (CT) spočívá v lepší vizualizaci morfologických detailů a kvalitním zobrazení i infratentoriálních lézí. Vzhledem k určité variabilitě histologického složení tuberkulomů podmíněné zejména jejich stářím (nekaseifikující, kaseifikující se solidním či nekrotickým centrem) a literární neshodě v typickém grafickém zobrazení jednotlivých vrstev tuberkulomů, přesahujícím však rámec tohoto sdělení (Wasay et al., 2003; Lee et al., 2002; Kim et al., 1995 versus Bölük et al., 1998; Gupta et al., 1993 versus Osborn et al., 2007), nalézáme klasické MR zobrazení nedostatečné k odlišení jiných expanzivních procesů. Významnou modalitou je MR spektroskopie, umožňující neinvazivně získat určité biochemické a metabolické informace o ložisku. Důležitým v odlišení netuberkulózních lézí se jeví zejména nález výrazného lipidového vrcholu (0,9 nebo 1,3 ppm) u tuberkulózních lézí (Santy et al., 2011), chybí však dosud dostatečná standardizace. Výše uvedená vyšetření většinou nestačí k diagnostické jistotě, a pokud to zdravotní systém dané země umožňuje, je nutné stanovit či potvrdit diagnózu CT-navigovanou stereotaktickou či lépe otevřenou mozkovou biopsií (Haddadian et al., 2005; Lee et al., 2002). Jistá diagnóza tuberkulomu spočívá v histopatologickém a/nebo bakteriologickém průkazu *Mycobacterium tuberculosis* v mozkové tkáni, kdežto pravděpodobná diagnóza se opírá o grafický nález a jeho ústup a zlepšení klinického stavu při léčbě. Léčba je farmakologická, kauzální, kombinací antituberkulotik podávaných nejméně 12 měsíců (Wasay et al., 2004; Fath-Ordoubadi et al., 1997), doplněná případně léčbou operační při konzervativně neřešitelné nitrolební hypertenzi. Vzácně bývá popisována na počátku léčby paradoxní reakce s přechodným zvětšováním ložisek a horšením klinického stavu způsobená zřejmě excesivní zánětlivou odpovědí na materiál z rozpadlých mykobakterií. Řešením je přidání dexametazonu na 4 až 6 týdnů (Garcia-Vidal et al., 2008).

Prognóza onemocnění je poměrně příznivá, jen 10 % pacientů umírá, 50–60 % se kompletně uzdraví (Lee et al., 2002).

Porovnáním kazuistiky s informacemi čerpanými ze zahraniční literatury nezjistíme významnější fakt, který by diagnózu tuberkulomu vylučoval. I přes určité limity MR zobrazení tuberkulomů, odpovídala přítomná výrazná hypointenzita ložiska v T2 vážení, periferní prstenčité sycení při T1 vážení s aplikací gadoliniové kontrastní látky a nález MR

spektroskopie kaseifikujícímu tuberkulomu s převážně již nekrotickým centrem. Pro stanovení diagnózy byl ale v tomto případě rozhodující charakteristický histopatologický nález, kterým bylo možno, i při negativním nálezu acidorezistentních tyčič v preparátu barveném dle Ziehl-Neelsena a vůbec negativním průkazu tuberkulózních mykobakterií, stanovit diagnózu tuberkulomu s velkou pravděpodobností. Diferenciálně diagnosticky přicházejí teoreticky v úvahu i jiné formy granulomatózního postižení mozku. Proti sarkoidóze svědčí zejména solitárnost procesu, nepřítomnost postižení mening baze lební a chybění postižení mízních uzlin, zejména mediastinálních. Eventuální mykotická či parazitární vyšetření navíc nepotvrzuje přítomný histopatologický nález.

Závěr

Uvedený případ potvrzuje vhodnost provedení mozkové biopsie jako součást diagnostiky intrakraniálních expanzí, a to i u starších pacientů v biologicky špatném stavu s grafickým nálezem solitárního a hlavně i mnohočetného (suspektně metastatického) postižení mozku, když provedená vyšetření neprokáží primární extracerebrální tumor. Navíc lze u geriatrických nebo polymorbidních pacientů spíše předpokládat možnou reak-

tivaci tuberkulózy. Chybně stanovená diagnóza, následovaná pouhou antiedematózní kortikoterapií (potenciálně dále zhoršující imunitní funkce), eventuálně doplněná paliativní radioterapií mozku, by pro pacienta byla fatální a pro ošetřujícího lékaře by, vzhledem k možnosti kauzální léčby antituberkulotiky s nesrovnatelně příznivější prognózou oproti postižení mozku neoplazií, bylo stanovení správné diagnózy až post mortem jistě velkým zklamáním. Na závěr je vhodné zdůraznit, že s tuberkulomem mozku se mohou relativně často setkat čeští i slovenští lékaři působící v zemích s endemickým výskytem TBC, například v rámci humanitárních akcí, vojenských zahraničních misí, apod.

Literatura

1. Bölük A, Türk Ü, Arıbaş E, Kökrek Z. Intracranial tuberculoma: Clinical and MRI findings. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi*, 1998; 5(2, 3): 180–184.
2. Fath-Ordoubadi F, Lane RJ, Richards PG. Histological surprise: callosal tuberculoma presenting as malignant glioma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997; 63(1): 98–99.
3. Garcia-Vidal C, Cabellos C. Paradoxical reaction of multiple cerebral tuberculomas. *Mayo Clin Proc*, 2008; 83(3): 264.
4. Gupta RK, Pandey R, Khan EM, Mittal P, Gujral RB, Chhabra DK. Intracranial tuberculomas: MRI signal intensity correlation with histopathology and localised proton spectroscopy. *Magn Reson Imaging*, 1993; 11(3): 443–449.
5. Haddadian K, Rezaei O, Samadian M. Multiple brain tuberculomas and role of open brain biopsy: A Case Report And Review. *The Internet Journal of Infectious Diseases*, 2005; 4(1).

6. Idris MNA, Sokrab TEO, Arbab MAR, Ahmed AEM, Rasoul HEI, Ali S, Elzubair MA, Mirgani SM. Tuberculoma of the brain: a series of 16 cases treated with anti-tuberculosis drugs. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2007; 11(1): 91–95.

7. Kim TK, Chang KH, Kim CJ, Goo JM, Kook MC, Han MH. Intracranial tuberculoma: comparison of MR with pathologic findings. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995; 16(9): 1903–1908.

8. Lee WY, Pang KY, Wong CK. Brain tuberculoma in Hong Kong. *Hong Kong Med J*, 2002; 8(1): 52–56.

9. Osborn A, Blaser S, Salzman K. Diagnostic Imaging Brain. *Amirsys Inc.*, 2007; 8: 46–49.

10. Santy K, Nan P, Chantana Y, Laurent D, Nadal D, Richner B. The diagnosis of brain tuberculoma by ¹H-magnetic resonance spectroscopy. *Eur J Pediatr*, 2011; 170: 379–387.

11. Wasay M, Khealani BA, Moolani MK, Zaheer J, Pui M, Hasan S, Muzaffar S, Bakshi R, Sarawari AR. Brain CT and MRI findings in 100 consecutive patients with intracranial tuberculoma. *J Neuroimaging*, 2003; 13(3): 240–247.

12. Wasay M, Moolani MK, Zaheer J, Khealani BA, Smego RA, Sarwari RA. Prognostic indicators in patients with intracranial tuberculoma: a review of 102 cases. *J Pak Med Assoc*, 2004; 54(2): 83–87.

Článek doručen redakci: 24. 4. 2012

Článek přijat k publikaci: 25. 7. 2012

mjr. MUDr. Pavel Diviš

Neurologické oddělení
Ústřední vojenské nemocnice –
Vojenské fakultní nemocnice Praha
U Vojenské nemocnice 1 200, 169 02 Praha 6
Pavel.Divis@uvn.cz

