

# Tuberkulös meningo-encefalit under graviditet – en svår diagnos

Nationella riktlinjer för screening under graviditet behövs



**ANNELI ANDERSSON**, specialistläkare inom obstetrik och gynekologi, kvinnokliniken  
anneli.andersson@lio.se

**MAGNUS ROBERG**, överläkare, med dr, infektionskliniken; båda Vrinnevisjukhuset, Norrköping

Under flera decennier har tuberkulos minskat i Sverige för att under de senaste åren åter öka; år 2006 rapporterades 498 nya fall till Smittskyddsinstitutet. Bland svenskfödda var den genomsnittliga incidensen 1,8/100 000: 2,1/100 000 bland män och 1,4/100 000 bland kvinnor. Bland de utrikes födda var incidensen 32/100 000, ingen skillnad mellan män och kvinnor. Över hälften av de utrikes födda var från Afrika och Sydostasien [1].

En gravid kvinna smittas inte lättare än andra individer och utvecklar inte heller en latent infektion lättare än en icke-gravid [2]. Det finns dock studier som antyder en högre prevalens av tuberkulos hos gravida än hos den omgivande befolkningen. En studie från ett område i London med hög prevalens av tuberkulos (52,2/100 000) har visat att förekomsten av tuberkulos kan vara högre hos gravida kvinnor (252/100 000); 53 procent av dessa hade extrapulmonell tuberkulos, 38 procent hade pulmonell tuberkulos, och 9 procent hade båda formerna [3]. Risken för komplikationer under graviditet är ökad vid både pulmonell och extrapulmonell lungtuberkulos.

I en studie har man kunnat visa att kvinnor med tuberkulos oftare födde prematura barn (relativ risk 2,1; 95 procents konfidensintervall 1,0–4,3) och att den perinatale dödligheten var ökad (relativ risk 3,1; 95 procents konfidensintervall 1,6–6,0). Även den neonatala morbiditeten var ökad: 23 procent hos barn till mödrar med tuberkulos jämfört med 3,8 procent hos kontrollgruppen. Vid förekomst av pulmonell tuberkulos och sen behandlingsstart föreföll den perinatale dödligheten och den neonatala morbiditeten öka ytterligare [4].

Det föreligger även en ökad risk för sjukdomsutveckling av latent tuberkulos efter förlossningen. Symtomen vid tuberkulos under graviditet kan vara mycket diskreta [5].

## Tuberkulös meningit kan ge komplicerad symtombild

Vid tuberkulös meningit utvecklas sjukdomen från lokala fo-



Foto: Peter Brynolf

Två unga, till synes friska gravida kvinnor som man kan möta på vilken mödravårdscentral som helst i Sverige. En av kvinnorna har exponerats för tuberkulos före graviditeten och skulle kunna utveckla sjukdom. Vem?

kus i meningerna dit bakterier sprids hematogent, fritt eller via makrofager. Lokalt uppstår inflammatoriska härdar, »Rich's foci«, runt kärl som kan ockluderas.

I slutstadiet får CNS nedsatt blodflöde, trögflytande proteinrikt exsudat och sekundärt dålig likvorcirkulation [6]. De kliniska tecken som detta yttrar sig i är gradvis grumlat sensorium med trötthet, apati, nattliga svettningar, subfebrilitet och personlighetsförändringar.

Allmänna laboratorievärden är oftast förvånande normala. De likvorförändringar man oftast ser är en måttligt uttalad mononukleär cellstegring, hög proteinnivå och laktatstegring.

Obehandlad leder sjukdomen till döden inom i snitt 3 till 5 veckor. Med tidigt insatt behandling anges mortalitetssiffror till mellan 10 och 20 procent.

Behandlingen vid tuberkulös meningit är till stor del densamma som vid annan form av tuberkulos; hos gravida bör man dock undvika streptomycin. På grund av den uttalade inflammatoriska komponenten spelar även steroider en viktig roll i den akuta behandlingen. Första linjens tuberkulosläkemedel

## ■ SAMMANFATTAT

**Det kan vara** mycket svårt att identifiera en patient med risk att utveckla tuberkulos, framför allt under graviditet och samtidig annan sjukdom.

**Tidig diagnos** och korrekt behandling är avgörande för prognosen. **Nationella riktlinjer** för screening av gravida är önskvärda.

## »Allmänna laborativärden är oftast förvånande normala.«

går bra att använda, medan de sekundära tuberkulospreparaten är mer ofullständigt undersökta vid graviditet.

Vi beskriver nedan hur komplicerad symtombilden kan vara hos en höggravid kvinna som drabbas av extrapulmonell tuberkulos i centrala nervsystemet.

### FALLBESKRIVNING

Patienten var en tidigare helt frisk 29-årig 1-gravida, 0-para, ursprungligen från Pakistan; hennes familj var högt utbildad. Hon hade levt i Europa under flera års tid, var engelsktalande och studerade på universitetsnivå i Sverige. Inskrivning skedde på mödravården i graviditetsvecka 14, och anamnestiskt framkom inga riskfaktorer för endemiska sjukdomar i Pakistan, inte heller för tuberkulos. Graviditeten förflöpte helt normalt, bortsett från besvärlig foglossning.

**Patienten inkom** till sjukhusets förlossningsavdelning i graviditetsvecka 37+2 på grund av feber upp till 38,5 grader, halsont, hosta och muskelvärk sedan 2–3 dagar. CRP var vid ankomsten 24 mg/l och LPK  $10,8 \times 10^9/l$ . Tillståndet bedömdes av gynekolog som en virusutlöst övre luftvägsinfektion, och patienten återgick till hemmet med råd om vila, vätska och febernedsättande läkemedel.

Tre dagar senare, i graviditetsvecka 37+5, återkom patienten, eftersom hon inte förbättrats utan snarare försämrats och hon kände sig alltmer trött och allmänpåverkad. Hon var fortsatt febril och hostade ihärdigt och lades därför in för allmän omvårdnad. Peroral antibiotikabehandling i form av fenoximetylpenicillin (penicillin V) sattes in på grund av misstanke om pneumoni. CRP var dock endast 11 mg/l och LPK  $11,8 \times 10^9/l$ . Lungröntgen visade helt normala fynd. Blod- och urinodlingar var negativa. Konsulterad infektionsläkare bedömde tillståndet som sannolikt av viral genes.

Prov för pneumokocker, mykoplasma, legionella och klamydia var negativa liksom serologier för EB-virus och cytomegalovirus.

Patienten förbättrades dock inte, utan fortsatte att ha slängande feber upp mot 39,5 grader, svettningar och rethosta. Dagliga kontroller av CRP och LPK visade fortsatt endast lätt förhöjda värden.

**I graviditetsvecka 38+1** utvidgade man provtagningen, som visade negativa fynd för malaria, RS-virus och influensa A. Nasofarynxaspirat var dock positivt för influensa B, vilket således indikerade aktiv pågående infektion.

Enligt konsulterad nationell influensaexpert kan sjukdomsförloppet, på grund av den fysiologiska immunsuppressionen i slutet av en graviditet, vara långvarigt och medföra ökad risk för komplikationer såsom pneumoni och encefalit. Antiviral terapi bedömdes vara effektivt så sent i förloppet, varför man avstod från denna behandling.

Patienten fortsatte dock att vara febril, och i graviditetsvecka 38+2 tillkom huvudvärk, framför allt i pannregionen. Vid klinisk undersökning noterades även palpationsömheter lokalt i pannan. Man misstänkte nu sinuit, men sinusröntgen visade normala fynd.

Eftersom besvären fortsatte och febern inte heller tenderade att avklinga efter 9 dagars vårdtid beslutade man, i graviditetsvecka 38+4, att graviditeten skulle avslutas och induktionsförsök göras. Patientens var vid bedömning subfebril men mentalt adekvat och inte heller nackstyv. Under natten fick patienten

spontan vattenavgång och hade en del förvärkar, hon kräktes också vid ett par tillfällen.

Induktionen påbörjades på morgonen i graviditetsvecka 38+5 med oxytocininfusion. Kräkningarna fortsatte, och förlossningen gick inte heller framåt, varför man på kvällen valde att förlösa med akut kejsarsnitt. Detta utfördes okomplicerat i spinalblockad. En pigg och fin flicka med apgarpoäng 9–10 föddes.

**Natten efter förlossningen** var modern trött men glad, förde adekvata samtal och tog del i skötseln av sitt barn och gjorde även anningsförsök. Hon klarade att dricka själv och kräktes inte längre.

Dagen efter förlossningen visade patienten tecken på tilltagande trötthet, vilket bedömdes som naturligt med tanke på pågående långvarig influensa och förlossning med kejsarsnitt. Hon besvärades av illamående men kräktes inte. Man uppmanade henne att dricka rikligt.

Vid morgonrond cirka 38 timmar efter förlossningen visade patienten tecken på cerebral påverkan. Hon satt upp i sängen men svarade inte på tilltal och tedde sig förvirrad. Vid klinisk undersökning noterades att hon var lätt intorkad men afebril. Ingen nackstyvhet kunde påvisas. Möjligen noterades ett dämpat andningsljud över höger lungbas. Operationssår och bröst undersöktes utan anmärkning.

Eftersom patienten var intorkad, erhöll hon parenteral infusion med kolloid lösning, och förnyad blodprovstagning påbörjades. Lungröntgen och DT-huvud visade normalfynd. I samband med undersökningarna föreföll patienten dock tillfälligt svag i höger arm, enligt röntgenpersonal.

CRP var nu 68 mg/l, vilket kan betraktas som normalfynd efter nyligen genomgången kejsarsnitt. I övrigt visade prov för blodstatus, blodsocker, basalstatus, leverstatus, kalcium, TSH och T4 normala fynd.

**Medicinsläkare konsulterades**, och denne bedömde patienten vid lunchtid; hon var fortsatt cerebralt påverkad och en begynnande nackstyvhet kunde då påvisas. Misstanke fanns således om meningoencefalit. Lumbalpunktion utfördes, och cellräkning i likvor visade totalt antal celler  $134 \times 10^6/l$  fördelat på monocytära celler  $104 \times 10^6/l$  och polycytära  $30 \times 10^6/l$ . Laktat var 6,6 mmol/l och albumin 2 887 g/l. Likvorodlingar skickades för mikrobiologisk analys. Då svar på dessa erhöles senare i förloppet visade de ingen växt av bakterier.

Med tanke på den monocytära övervikten av celler i likvor och det höga laktatvärdet misstänktes nu listeriameningit, och patienten överfördes därför till infektionsklinik för vidare diagnostik och behandling. Där togs nya blododlingar, och därefter påbörjades intravenös antibiotikabehandling med ampicillin och intravenös kortisonbehandling med betametason.

Dagen därpå var patienten fortsatt cerebralt påverkad och trött. Hon var mycket fåordig men kunde nicka eller skaka på huvudet till svar på frågor. Hon förnekade huvudvärk och föreföll inte heller nackstyv. Man bytte nu antibiotikum till meropenem med tanke på osäkert infektionsfokus, antiviral terapi påbörjades också med tanke på den allvarliga situationen, och kortisonbehandlingen fortsatte.

Efter ytterligare 1 dygn kunde en klinisk förbättring ses. Patientens kunde tala adekvat och föreföll allmänt piggare och orkade ha barnet hos sig. Hon var feberfri och hade ingen huvudvärk. Betametason seponerades.

**En försämring med allmänpåverkan** och medvetandesänkning till RLS (Reaction level scale) 2–3 sågs dagen därpå. Blodtrycket var lågt, och patienten hade frossa. Förnyad lumbal-

## »... men i nuläget finns inga generella nationella riktlinjer för screening av gravida.«

punktion utfördes på eftermiddagen för komplettering avseende tuberkulosdiagnostik. Direktmikroskopi av likvor var dock negativ.

Senare på kvällen samma dag befanns patienten vara ytterligare försämrad, hon var då helt okontaktbar och hade utvecklade sträckkramper. Kramperna hävdes, och patienten fördes till intensivvårdsavdelning för fortsatt vård. Där utfördes DT-huvud, vilken visade misstänkt hjärnstamsinfarkt med en mindre blödning och sekundär hydrocefalus: således bild som vid hjärnödem och hotande inklämning av hjärnstammen.

Patienten transporterades därför till neurokirurgisk klinik på närliggande regionsjukhus, där man lade in ett likvordränage i avlastande syfte. Detta hade tyvärr ingen effekt, utan patienten utvecklade en total hjärnstamsinklämning med klinisk hjärndöd och avled 8 dagar efter förlossningen.

Fjorton dagar senare erhöles besked från laboratorium om att man kunnat påvisa M tuberculosis i likvor med PCR-teknik. Efter ytterligare 1 vecka erhöles definitivt svar på likvorodlingar, som visade växt av M tuberculosis.

**Detta tragiska fall** med letal utgång visar tydligt svårigheterna med adekvat och snabb diagnostik beroende på flera faktorer. Språkförbistring och eventuella kulturella skillnader kan i sig utgöra stora problem i sjukvården och leda till fördröjd diagnos. Här är det dock sannolikt främst det mycket ovanliga tillståndet med tuberkulös meningoencefalit utan lungförändringar som i sig utgjort den största svårigheten. Detta komplicerades ytterligare av att patienten var högggravid och dessutom hade en klart påvisad, pågående influensa B-infektion.

### DISKUSSION

På grund av den ökande migrationen i världen kommer sjukvården och även mödravården i kontakt med ett ökande antal patienter där man kan misstänka tuberkulos. I fall med otydlig sjukdomsbild kan det vara svårt att utesluta tuberkulos. Lungtuberkulos hos den gravida är i sig en utmaning, men förekomsten av extrapulmonell tuberkulos försvårar diagnostiken ytterligare. Risken att patienten kan ha tuberkulös meningit gör också att tidsaspekten är oerhört viktig.

Vid anamnes på exponering för tuberkulos, vilket vår patient inte hade, eller klinisk misstanke om latent eller aktiv sjukdom måste utredning omedelbart påbörjas. Detta sker på sedvanligt sätt även hos gravida med tuberkulintest och lungröntgen. Mikrobiologisk diagnostik med odlingar och PCR-teknik samt direktmikroskopi utförs på biologiskt material och kroppsvätskor. Tuberkulintestning är ofarlig under hela graviditeten och även under amning. Lungröntgen kan utföras under hela graviditeten vid misstanke om sjukdom, och strålningsaspekten är underordnad den diagnostiska vinsten. Det är dessutom av största vikt att den gravida kvinnan bedöms av läkare med stor erfarenhet av tuberkulos, och således ska lungmedicinare eller infektionsläkare kontaktas utan dröjsmål [2].

Som i vårt fall bör man vid minsta tecken på CNS-påverkan även vara beredd att starta tuberkulosbehandling innan provsvar föreligger. Speciellt måste risken för aktivering av sjukdomsförloppet post partum beaktas. Mot bakgrund av att det finns indikationer på att gravida kan ha ökad prevalens av speciellt extrapulmonell tuberkulos kan man fundera över om det är dags för mer aktiv screening inom mödravården. Ska alla utrikes födda gravida kvinnor tuberkulintestas och lungröntgas? Alla som har exponerats? Vem ska ansvara för programmet och kostnaden?

Flera mödravårdscentraler i Sverige har arbetat fram egna vårdprogram för screening och handläggning av gravida med tuberkulos, men i nuläget finns inga generella nationella riktlinjer för screening av gravida.

Vårt fall illustrerar:

- Migration från länder med högre tuberkulosprevalens förändrar vårt sjukdomspanorama
- Högre förekomst av tuberkulos ger också fler fall av extrapulmonell tuberkulos
- Extrapulmonell tuberkulos kan ge väldigt diffusa symtom
- Tuberkulös meningit har hög mortalitet
- Diagnostik måste vara intensiv (lumbalpunktion, PPD, lung-röntgen)
- Behandling måste sättas in tidigt (före provsvar)
- Vid minsta tuberkulosmisstanke är det speciellt viktigt med uppmärksamhet postpartum
- Det gamla axiomat att man bara kan ha en infektion åt gången gäller inte
- Hög socioekonomisk status är ingen garanti mot smitta av tuberkulos.

Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos finns publicerade på Socialstyrelsens webbplats (<http://www.socialstyrelsen.se>). Dessutom kan nyligen uppdaterade fakta om tuberkulos och graviditet inhämtas på webbplatsen för Kunskapscentrum för infektioner under graviditet (INFPREG), (<http://www.medscinet.se/infpreg>).

*Kommentera denna artikel på [lakartidningen.se](http://lakartidningen.se)*

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

### REFERENSER

1. Smittskyddsinstitutet. Statistik för tuberkulos <http://www.smittskyddsinstitutet.se/statistik/tuberkulos>
2. INFPREG, Kunskapscentrum för infektioner under graviditet. <http://www.medscinet.se/infpreg>
3. Kothari A, Mahadevan N, Girling J. Tuberculosis and pregnancy – Results of a study in a high prevalence area in London. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;126(1):48-55.
4. Figueroa-Damian R, Arredondo-Garcia JL. Neonatal outcome of children born with tuberculosis. *Arch Med Res.* 2001;32:66-9.
5. Vallejo JG, Starke JR. Tuberculosis and pregnancy. *Clin Chest Med.* 1992;13:693-707.
6. Drevets DA, Leenen PJ, Greenfield RA. Invasion of the central nervous system by intracellular bacteria. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:323-47.