

Santral Sinir Sisteminin Pyojenik Olmayan Enfeksiyonları: En Yaygın Bakteriyel Etkenler

Doç. Dr. Fatma Aybala Altay

EKMUD Ankara Günleri

14.12.2022



- Olgu sunumu
- İpuçları ile:
 - Nörosifiliz
 - Tüberküloz menenjit
 - Nörobruselloz
 - Nöroborrelyoz
- Olgunun sonucu





- 68 yaş erkek hasta, ÇAD
- Yaklaşık 1 yıldır görme şikayetleri, baş ağrısı
- 1 ay kadar önce dış merkez göz muayenesinde saptanan panüveit ve optik atrofi nedeniyle test isteniyor. Hipopiyonlu Behçet? Nörosifilis? İntrakranial tbc?
- VDRL ve TPHA pozitif
- HLA B27: Negatif
- Borrelia IgM ve IgG: Negatif
- IGRA: Pozitif
- ACE: Normal sınırlarda

Anamnez, özgeçmiş ve FM

- Kilo kaybı yok. Öksürük ya da balgam çıkarma yok. Gece teri tarifliyor.
- Esas şikayeti görememe ve baş ağrısı.
- Ara ara ağızda yaralar. Genital ülser öyküsü yok.
- Üveit ilk başladığında ağızda yaralar da varmış.
- Bir dağ köyünde yaşıyor.
- Şüpheli cinsel temas tanımlamıyor.
- Ailede veya çevrede tbc???
- TBC aşı skarı sol omuzda 2 tane.
- Nöroloji muayenesi: Görmediği ve sözel iletişim kurulamadığı için yapılamadı.
- Diğer FM: Görme kaybı dışında patolojik bulgu saptanmadı

- Toraks BT istendi, kan tahlilleri ve anti HIV ab istendi.
- 26.08.2022 nörosifilis tedavisi(1x2 gr seftriakson iv) başlandı.
- Kranial MR ve ardından LP planlandı.

29.08 göz muayenesi:

- OTO: -1,5-0,075 ^ 8ölçmedi. TO: 19/18 görme:p/p+p+B.
- Sağ psödoafaki,sol afaki ön kamarada vitreus
- Sağ vitreusta 2+pigmente hc. Bilateral optik atrofi
- Tanı: İridosiklit optik atrofi, sağ psödoafaki, sol afaki
- Sonuç: Aktif üveit saptanmadı. Geçirilmiş panüveit ile uyumlu bulgular mevcut. Bu aşamada göze yönelik tedavi önerilmedi.

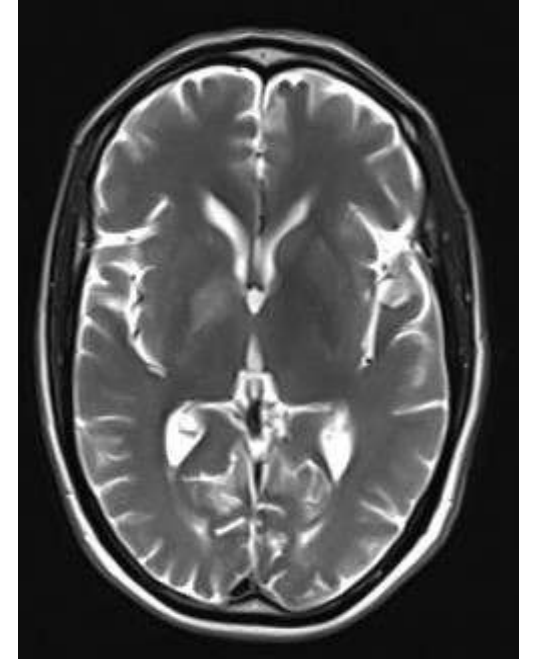
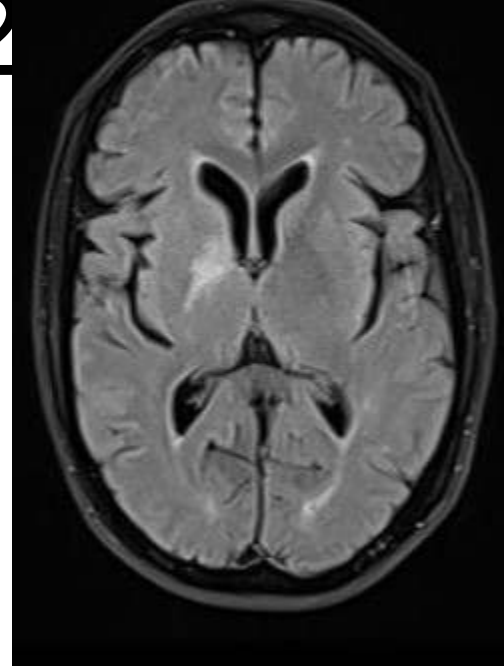
	27.08.2022	29.08.2022	31.08.2022	05.09.2022
CRP	84 mg/L	11.52 mg/dL	10 mg/dL	
ESR	91 mm/h			21 mm/h
Kreatinin	1.0 mg/dL	1.0 mg/dL	1,3 mg/dL	1,24 mg/dL
GFR	72	76	55	59
Na	148 mmol/L	140 mmol/L	137 mmol/L	141 mmol/L
K	3.8 mmol/L	4,84 mmol/L	4,5 mmol/L	4,32 mmol/L
AST	22 U/L	18 U/L	11,5 U/L	13,9 U/L
ALT	18 U/L	16 U/L	11,9 U/L	18,9 U/L
ALP	86 U/L			
GGT	37 U/L			
LDH	446 U/L	236 U/L		125 U/L
T.Bil	0.53 mg/dL			
D.bil	0.22 mg/dL			
Albümin	3.0 mg/dL			
WBC		4250/mm3(PMNL %36, L %40, EOS %15)	4990/mm3(PMNL%33,L%44, EOS %12)	4000/mm3
Hgb		14,4g/dL	14,5 g/dL	13,1g/dL

Toraks BT(29.08.2022)

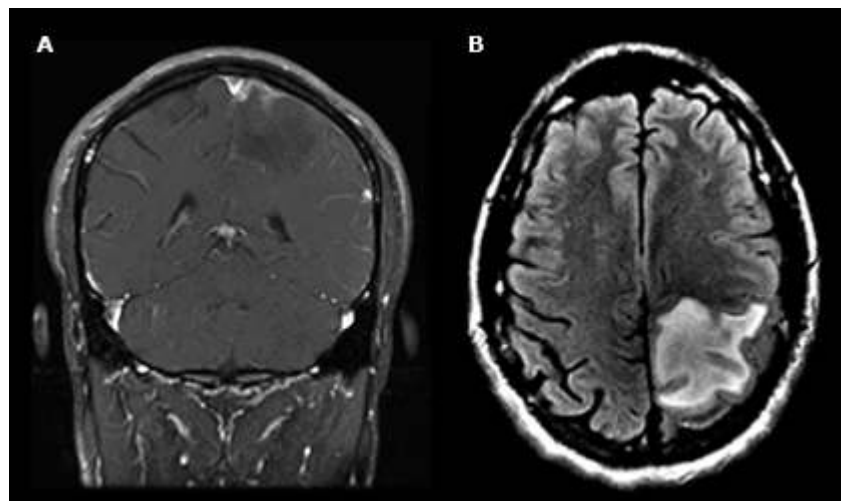
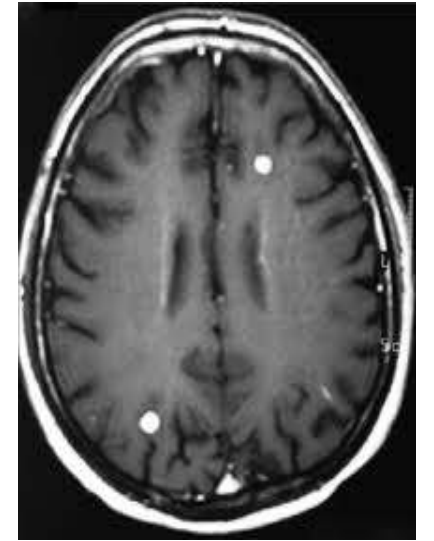
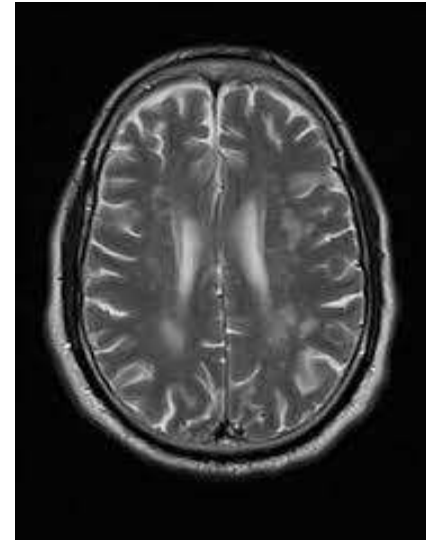
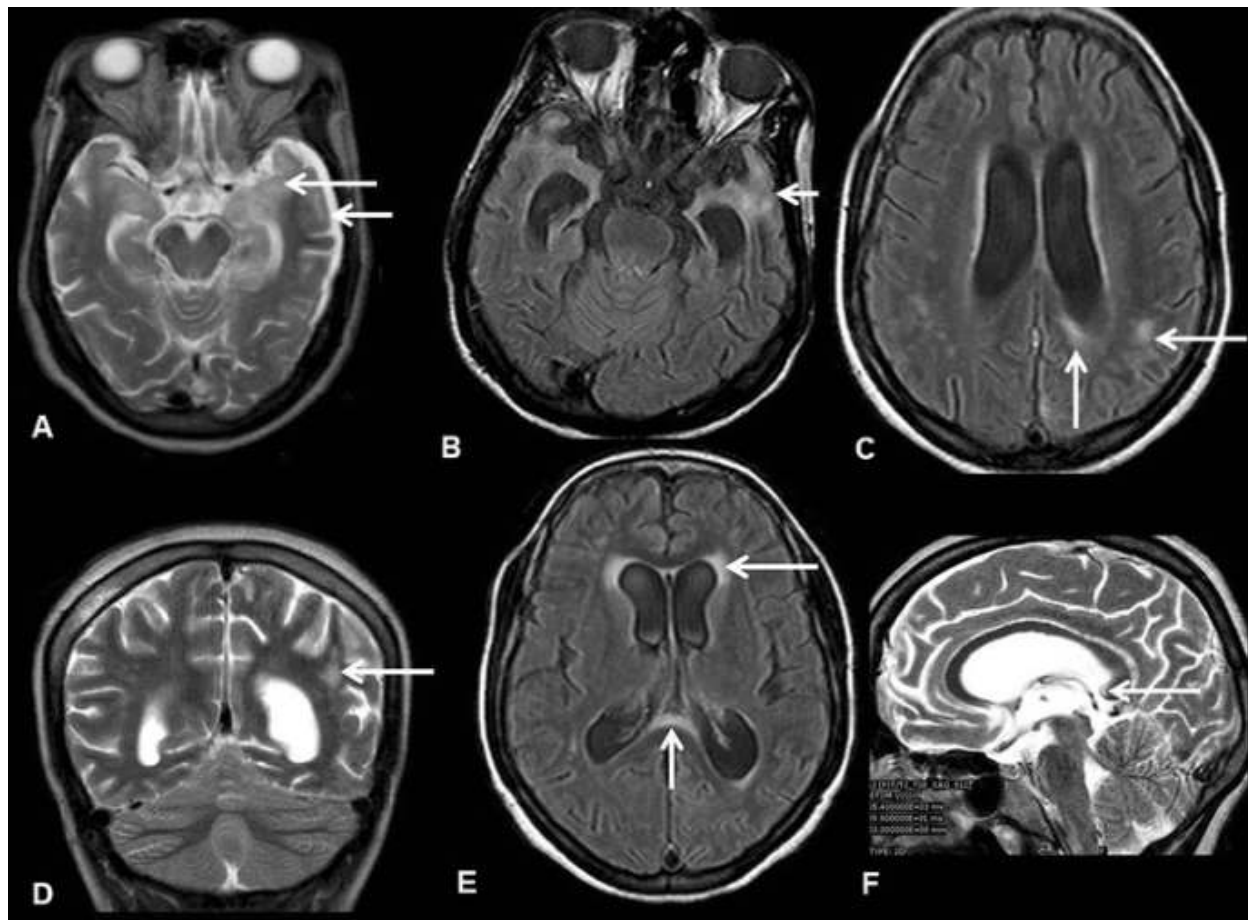
- **Sağ akciğer** alt lob süperior segmentte subplevral yerleşimli 6 mm çapında **nodül**; sağ akciğer orta medial segment düzeyinde 4,5 mm çapında **nonspesifik nodül**.
- **Sol akciğer** üst lob anterior segmentte subplevral yerleşimli yaklaşık 2,5 mm çapında **nonspesifik nodül** görünümü
- Sol akciğer alt lob süperior segmentte yaklaşık 3 mm çapında **kalsifiye yapıda nodül** görünümü izlenmektedir.
- Mediastinal patolojik boyut artışı göstermeyen birkaç adet lenf nodu

Beyin MR 31.08.202

- Tüberküloz? Nörobeçet? Nörosifiliz?



- (7,5 cc gadovist)İVKM kullanılarak yapılan incelemede:
- Sağda internal kapsül posterior bacağı düzeyinde **T2A ve FLAIR sekanslarında hiperintens, T1A sekansında hipointens, düzensiz sınırlı görünüm** dikkat çekmiş olup kontrast enjeksiyonu sonrası patolojik kontrast tutulumu saptanmamıştır.
- Diffüzyonlu beyin MR: Kısıtlanmış diffüzyon bulgusu yok.



Dermatoloji konsültasyonu

- 29.08.2022: Normal dermatolojik muayene.
- 31.08.2022 de paterji testi yapıldı.
- 2.9.2022: Paterji cilt test sonucu negatif,ancak
- Ağız mukozasında enjektör battığı yerde minör aft izlendi.

31.08.2022 BOS sonuçları

- Görünüm: Berrak ve renksiz.
- BOS glukoz: 70,4 mg/dL
- BOS protein: 54,1 mg/dL
- BOS klor: 124 mmol/L
- BOS(LDH):22 IU/L
- BOS kx: Üreme yok.
- BOS hc. sayımı: Hücre yok.
- BOS VDRL: Negatif
- BOS TPHA: Sonuç çıkmadı(?!!)
- Tüberküloz PCR: Sonuç bekleniyor.
- BOS mikobakteri kx: Sonuç bekleniyor.
- BOS 'da ARB: Negatif.
- BOS Wright aggl.: Negatif

Elimizde ne var?(05.09.2022)

- BOS da protein yüksekliđi mevcut, hücre ya da üreme yok.
- BOS incelemesinde çini mürekkebi incelemesi negatif.
- Paterji testi: Ciltte negatif ancak dudak mukozasında pozitif.
- Brusella tüp aggl. : Serum ve BOS'da negatif
- BOS'da ARB boyama: Negatif
- BOS'da tüberküloz PCR, mikobakteri kültürü: Sonuç bekleniyor.
- BOS'da FTA-ABS: Sonuç çıkmadı.
- Anti HIV: Negatif
- Eozinofili
- Ense kökünde ağrı??

Nörosifiliz

Erken nörosifiliz

- Asemptomatik
- Semptomatik menenjit (ilk yıl ya da yıllar içinde)

-Baş ağrısı, konfüzyon, bulantı-kusma, ense sertliği. **Üveit**, kraniyal nöropatiler eşlik edebilir. Hidrosefali, infarktlar, sifilitik gomlar nöbete neden olurlar

- Oküler sifiliz(özellikle üveit ve görme kaybı)
- Otosifiliz(işitme kaybı)
- Meningovasküler (inme)
- Atipik nörosifiliz
- Nörosifiliz herhangi bir evrede gelişebilir.

Geç nörosifiliz

- Jeneralize felç
- Tabes dorsalis

Nörosifiliz

- Bakterinin BOS'dan eradikasyonu sağlanamaz ise gelişen persistan enfeksiyon.
- Günümüzde geç formları(tabes dorsalis, jeneralize felç) nadir.
- HIV sonrası tekrar önem kazandı.
- Erken formlar: BOS, meninksler, damarsal yapılar etkilenir,
- Geç formlar: Beyin ve spinal kordun parankimi etkilenir.

Nörosifiliz tanısı için LP endikasyonları

- 1. Bilinen sifiliz hastasında nörolojik, oküler ya da otolojik semptom geliştiğinde
- 2. Geçmişi bilinmeyen hastada nörosifilizi düşündürebilecek otolojik, oküler ya da nörolojik semptom ve bulgular olduğunda:
- Öncelikle serumda VDRL /RPR ve TPHA/FTA-ABS bakılmalı
- Serum nontreponemal testler geç nörosifilizde negatif çıkabilir.

Nörosifiliz tanı

- Oküler ya da otosifilizi olan hastada BOS anormalliği olsun ya da olmasın, standart nörosifiliz tedavisi verilmelidir. BOS'da anormallik olmasının faydası tedavi yanıtını izleyebilmektir.
- HIV sifiliz birlikteliğinde LP evreden bağımsız olarak tüm hastalara önerilebiliyor.
 - Serum RPR $\geq 1:32$,
 - Perifer CD4+ T_hc sayısı $\leq 350/\text{microL}$,
 - Ölçülebilen plazma HIV RNA düzeyi
 - Antiretroviral tedavi almayan hastalar. (Asemptomatik nörosifiliz riski 3-6 kat artmış).
- BOS treponemal testlerinin reaktif olması tanıyı doğrularken, nonreaktif olması tanıyı ekarte ettirmez.
- BOS için VDRL, RPR'ye tercih edilmelidir. Sensitivitesi %65-70 civarı*

*Marra CM, Tantaló LC, Maxwell CL, et al. The rapid plasma reagin test cannot replace the venereal disease research laboratory test for neurosyphilis diagnosis. Sex Transm Dis 2012; 39:453.

Nörosifiliz tedavi

- **İlk seçenek:** Kristalize Penisilin G 3-4 milyon ünite q6h IV ya da 18-24 milyon ünite devamlı infüzyon, 10-14 gün
- **Alternatif olarak:**
- Penisilin G prokain 2.4 million units IM 1x1+ probenesid 500 mg oral 4x1, 10-14 gün
- Seftriakson 2 g IV/gün, 10-14 gün

Tedavi sonrası izlem

- Nörolojik muayene ve LP tedavi sonrası 3-6. ayda tekrar
- Sonra da her 6 ayda bir tekrarlanmalı, BOS hücre negatif ve BOS VDRL nonreaktif hale gelene dek.
- Bir yıl geçtiği halde BOS VDRL dört kat azalmıyor ise
- İki yıl geçtiği halde BOS VDRL nonreaktif hale gelmemişse
- Altı ay geçtiği halde hc sayısı normale inmiyor ise **tekrar tedavi endikasyonu** vardır.
- İzlemde BOS'da hücre sayısı artıyor ya da BOS VDRL titresi 4 kat artıyor ise **tekrar tedavi**
- HIV'li hastalarda daha yavaş düzelleme.
- Serum VDRL titre azalması, nörosifiliz tedavi başarısının dolaylı göstergesi

• Marra CM, Maxwell CL, Tantaló L, Eaton M, Rompalo AM, Raines C, Stoner BP, Corbett JJ, Augenbraun M, Zajackowski M, Kee R, Lukehart SA Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? Clin Infect Dis. 2004;38(7):1001.

• Normalization of serum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. Marra CM, Maxwell CL, Tantaló LC, Sahi SK, Lukehart SA. J Clin Infect Dis. 2008;47(7):893.

Tüberküloz menenjit

- Yetişkinde primer enfeksiyonun reaktivasyonu ile gelişir:
- Yaşlanma, alkol ,malnütrisyon, TNF alfa blokörleri, HIV, immunsupresyon, malignite vs...
- Baş ağrısı, ateş, kusma, bilinç değişikliği
- Subakut tablo. Hekime başvuru birkaç haftayı bulur.
- Nörolojik semptomlar var: Bilinç ve kişilik değişiklikleri, bazen koma.
- Kafa çifti tutulumu olabilir. Özellikle II ve VI.
- Tüberküloz öyküsü sıklıkla olmayabilir.
- İnme, hidrosefali, nöbet, görme kaybı, hiponatremi, transvers myelit .
- HIV hastasında genellikle ac veya başka odakta tbc birlikteliği.
- Bazen IRIS ile karışabilir.

- Tüberküloz menenjit üç aşama izler:
- 1. Erken prodromal evre:1-3 hafta. Bitkinlik, başağrısı, subfebril ateş, kişilik değişiklikleri
- 2. Menenjitik faz: Meningismus, uzamış başağrısı, kusma, letarji, konfüzyon, kraniyal ve uzun trase tutulumları.
- 3. Paralitik faz: Ani hızlanan seyir, stupor ve koma. Nöbetler ve sıklıkla hemiparezi. Tedavisiz 5-8 hafta içinde ölüm.

Tüberküloz menenjit

- Pa ac grafi anormallikleri sıktır.
- PPD veya IGRA pozitifliği sıktır. Negatiflik ekarte ettirmez.
- Epidemiyolojik öykü önemlidir
- BOS incelemesinde
 - ARB boyama(%30-60 pozitif)*,
 - mikobakteri kültürü(genellikle sensitivite <%50)** ,
 - BOS NAAT testleri(PCR, Xpert MTB/RIF Ultra assay , metagenomik ileri kuşak sekanslama vs..),
 - BOS'da ag (lipoarabinomannan) aranması,
 - BOS ADA düzeyi,
 - . Kraniyal görüntüleme

Tbc menenjit ayırıcı tanı

- Kriptokok ve diğer fungal menenjitler
- Nörobruselloz,
- Nörosifiliz
- Kısmen tedavi edilmiş bakteriyel menenjit
- Viral menenjitler
- Leptomeningeal metastazlar

Tedavi

- 2 ay HRZE, 7-10 ay HR (toplam 9-12 ay)

Nörobruselloz

- Erken ya da geç evrede
- Akut veya kronik menenjit, meningoensefalit
- Ensefalit, myelit, radikülönörit,
- Beyin apsesi, epidural apse,
- Meningovasküler sendromlar,
- Demyelinizan tablolar
- Psikiyatrik bozukluklar, unutkanlık, depresyon.
- Ense sertliği, meningismus yarısından az olguda

Nörobruselloz tanısı

- Diğer nedenlerle açıklanamayan nörolojik disfonksiyon
- BOS'da lenfositik pleositoz ve artmış protein düzeyi
- *Brucella* spp BOS da üretilmesi veya serum ve BOS'da pozitif aglütinasyon testi
- Spesifik tedavi ile BOS bulgularının(pleositoz ve protein düzeyi) düzelmesi

- ELISA>IFA>Coombs>Brucellacapt>SAT*

* Araj G. F. (2010). Update on laboratory diagnosis of human brucellosis. *International journal of antimicrobial agents*, 36 Suppl 1, S12–S17. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.014>

Nörobruselloz tedavi

- Doksisisiklin+rifampisin+seftriakson veya
- Doksisisiklin+rifampisin + TMP/SMX
- 3-12 ay

NöroborreliyoZ(Lyme)

- Lyme hastalığında sinir sistemi üçüncü sıklıkta etkilenen sistem. (%10-15).
- Sinir sistemi tutulumu erken evrede başlar. Kene ısırığından haftalar ya da bir –iki ay sonra.
- Sebati ederse uzun yıllar süren ılımlı belirti ve bulgular.

Erken nöroborelyoz

- Lenfositik, monositik menenjit, fasiyal sinir felci, radikülönörit. (tek ya da kombine)
- Menenjit, viral menenjitten ayırdedilemez:
 - Başağrısı,
 - Ateş,
 - Fotosensitivite,
 - Ense sertliğı

*Basağrısı ve ense sertliğı sistemik Lyme hastalığı bulgusu da olabilir.

Geç nöroborelyoz

- Hafıza bozuklukları
- Depresyon
- Yorgunluk
- Basağrısı
- Uyku bozuklukları
- Parastezi
- Ağrı
- Spastik paraparazi
- Ensefalomiyelit
- Transvers miyelit

Nöroborelyoz(akut) tanısı:

- Riskli temas(Ixodes cinsi keneler)
- Hem Lyme hastalığı hem de sinir sistemi tutulum bulguları varlığı
- Laboratuvar testi: BOS'da Lyme antikoru olsun olmasın, serumda Lyme serolojisinin iki aşamalı testte pozitif gelmesi
- BOS/serum antikor indeksi >1 ise kliniği olan hastada anlamlı olabilir.
- Pleositoz daha anlamlı.

- Erken dissemine Lyme için modifiye iki aşamalı test(iki ayrı EIA). Sensitivite ve spesifite daha yüksek.
- Şüpheli geç hastalık için geleneksel ve modifiye algoritma eşdeğer.
- Geleneksel : EIA veya IFA +Western blot
- Modifiye : EIA + farklı hedef için EIA
- **İkinci ELISA ardından kullanılan VlsE1/pepC10 IgG/IgM:** Erken ve geç Lyme için kullanışlı bulunmuş.
- Test sonuçları yorum gerektirir, kesin tanıya götürmez.
- Sifiliz ile yanlış çapraz pozitif reaksiyon verebilir. VDRL bakmalı.

- Package insert. Zeus Scientific. Borrelia VlsE1/pepC10 IgG/IgM Test System <https://www.zeusscientific.com/content/resources/EIA%2520PSD-00007%2520%2528SM%25293Z9661%2520ELISA%2520Borrelia%2520VlsE1%2520pepC10%2520English%2520Package%2520Insert.pdf> (Accessed on August 21, 2019).
- Branda JA, Linskey K, Kim YA, et al. Two-tiered antibody testing for Lyme disease with use of 2 enzyme immunoassays, a whole-cell sonicate enzyme immunoassay followed by a VlsE C6 peptide enzyme immunoassay. Clin Infect Dis 2011; 53:541.

- Oral doksisisiklin (2x100 mg po)
- Seftriakson (1x2 g IV)
- Sefotaksim (3x 2 g IV)
- Tedavi edilmeyen enfeksiyon geriler ya da bazen sebat eder. Uygun antibiyotik tedavisi ile, enfeksiyonun süresi ne olursa olsun, mikrobiyolojik kür hastaların çok büyük kısmında başarılır.
- BOS'da ve serumda antikorlar başarılı tedavi sonrasında bile yıllarca pozitif kalır.

Hastamızda bizi bekleyen kararlar

- Nörobeçet için tedavi??
- Nörosifiliz tedavisi tamamlanması
- İntrakranial tbc, latent tbc kararı ve buna göre tedavi

- Hasta konseyde tartışıldı ve:
- Nörosifiliz tedavisinin tamamlanmasına,
- Nörobeçet tanısı ağırlık kazandığı için steroid ve azatiopirin başlanmasına
- Latent tbc? için hastaya profilaksi başlanmasına (H)karar verildi.

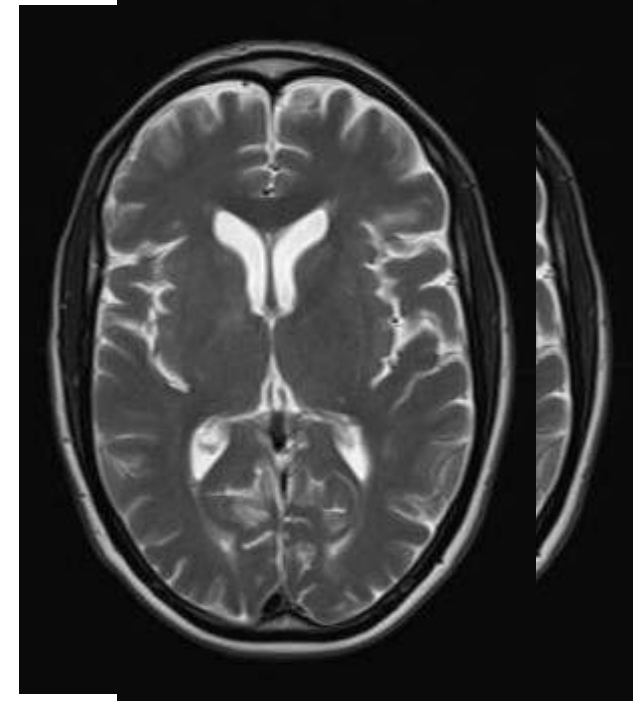
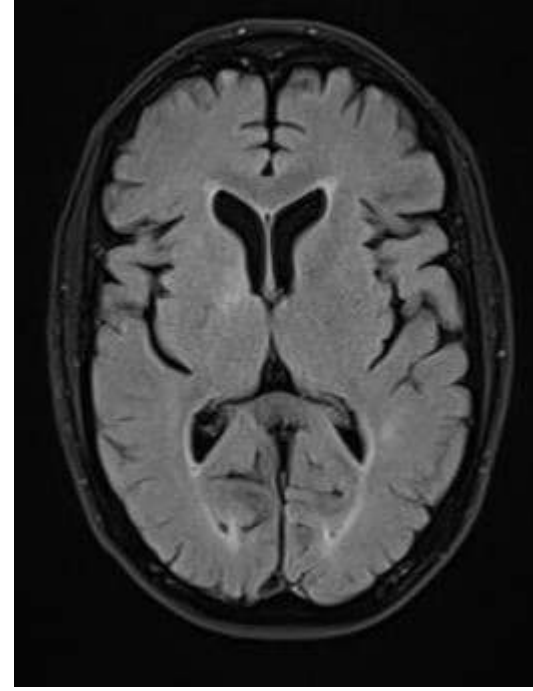
12.09.2022 BOS sonuçları

- Görünüm: Berrak ve renksiz.
- BOS glukoz: 52,7 mg/dL
- BOS protein: 57,1 mg/dL
- BOS klor: 125,9 mmol/L
- BOS(LDH):24IU/L
- BOS kx: Üreme yok.
- BOS hc. sayımı: Hücre yok.
- BOS VDRL: Negatif

17.10.2022 poliklinik kontrolü

- Hasta Behçet tedavisi ve tüberküloz profilaksisi alıyor.
- Başağrısı, halsizlik şikayetleri tamamen geriledi.
- 3. ayda tekrar kontrole çağrıldı.

17.10.2022 Beyin MR



- Her iki bazal ganglionlar, kapsula interna-eksterna, talamusun form ve seyri tabidir. Korpus kallozumun formu ve sinyali dođaldır.

Teşekkürler...

