



Kronik Menenjitler

Doç. Dr. Derya Öztürk Engin

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Kronik Menenjitler

BOS'ta inflamasyonun bir aydan uzun süre devam etmesi

- Uzun süreli deęişmeyen semptomlar
- Dalgalı seyir
- Yavaş yavaş kötüye giden bir klinik seyir

Baldwin KJ, et al. *Neurohospitalist* 2014, 4(4):185-195.



OLGU

- TB, 35 yaşında, erkek, İstanbul'da oturuyor
- **Nöbet geçirme ve bilinç bulanıklığı**
- Bulantı, kusma, halsizlik ve sırt ağrısı 4 ay önce başlamış
- Başka bir hastaneye başvurmuş
- Bu hastanede ateş normal, bilinç açık, oryante
- Ense sertliği, anizokori (+)
- Konuşma bozukluğu, konvülziyon, diplopi ve görmede bulanıklık

BOS incelemesi

- Hücre sayısı: 30 hücre/mm³
- Glukoz: 39 mg/dL (EKŞ: 89 mg/dL) protein: 300 mg/dL
- ARB negatif, kültürlerde üreme yok, sitoloji negatif

❖ MRI: Hidrosefali

❖ İzoniazid, rifampisin, etambutol and pirazinamid başlanmış

❖ Hidrosefali nedeniyle ventrikuloperitoneal řant yerleřtirilmiř.

- Bacakta gelişen güçsüzlük nedeniyle spinal MRI yapılmış.

Tüberküloz miyelit? Tüberküloz araknoidit?

- Hastaya tüberküloz tedavisinin devamı önerilerek taburcu edilmiş.

- Ancak hasta tedaviyi düzenli olarak kullanmamış.
- Tüberküloz tedavisinin 4. ayında hasta, acil servisimize getirildi.
- Genel durum kötü, solunum yetersizliği nedeniyle hastanemiz YBÜ yatırıldı

İnfeksiyöz Nedenler

Bakteriyel

- Tüberküloz
- Bruselloz
- Boreliyoz
- Sifiliz

Fungal

- Kriptokokkoz
- Histoplazmoz
- Koksidiomikoz
- Kandidiyaz

Viral

- HIV
- Lenfositik koriyomenenjit
- Enterovirus
- HSV
- CMV
- EBV
- VZV

Paraziter

- Sistiserkoz
- Şiztozomiyaz
- Toxoplazmoz
- *A. cantonensis*

İnfeksiyon- dışı Nedenler

Neoplastik

- Akut lösemi
- Solid kanser
- Non-hodgkin lenfoma
- Primer beyin tümörü

Sistemik

- Sarkoidoz
- Fabry hastalığı
- Voght- Koyanagi-Harada sendromu

Kollagen Doku

- Sjögren sendromu
- Behçet
- SLE
- Primer granülomatoz angiitis

İlaçlar

- Non steroidal antiinflamatuvar ilaçlar
- İntravenöz immunglobulinler
- İntratekal ilaçlar

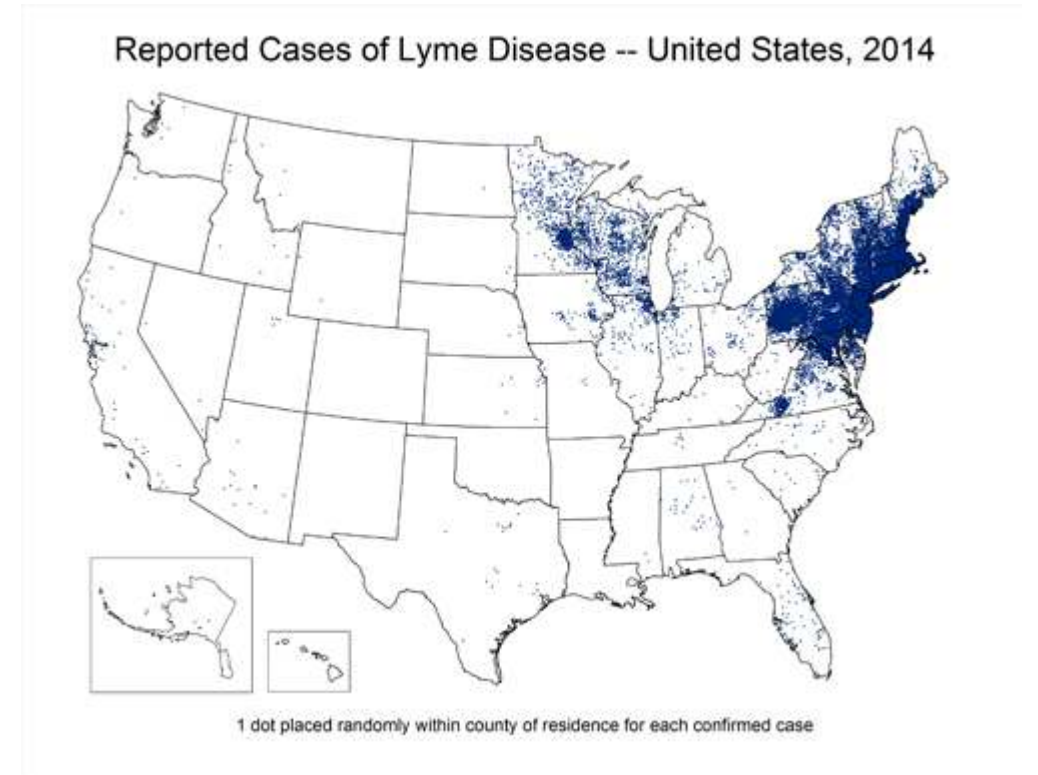
ANAMNEZ

- Endemik bölgeye seyahat öyküsü

(Histoplazmoz, blastomikoz, koksidiomikoz

tripanozomiyaz, parakoksidiomikoz, lyme, şiztozomiyaz, sistiserkoz,

A. cantonensis enfeksiyonu)



ANAMNEZ

- Aktif tbekloz hastasıyla temas, tüberküloz geçirme yks
- Kilo kaybı, gece terlemesi, ksrk
- PPD testi
- HIV infeksiyonu / immünosupresyon durumu
- Őüpheli cinsel temas (sifiliz)



ANAMNEZ

- Pastörize edilmemiş süt ürünlerinin tüketimi (bruselloz)
- Kullandığı ilaçlar (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, intravenöz immunglobulinler
- Kene teması, eritema migrans (lyme)
- Tekrarlayan genital-oral ülser öyküsü (behçet hastalığı)
- İnvaziv spinal girişimle steroid uygulaması



KLİNİK BULGULAR

- Baş ağrısı
- Bulantı-kusma
- Hafıza kaybı
- Görmede azalma
- Çift görme
- Konfüzyon
- Demans



Muayene Bulguları

- Ateş olmayabilir
- Meninks iritasyon bulguları saptanmayabilir. (Non-enfeksiyöz etiyoloji, yaşlılık, immunosüpresyon, alkolizm...)
- Uzak yakın hafıza kaybı, konfüzyon, apati, papil ödem, kraniyel sinir felci
- Serebral ödeme bağlı beyin sapı basısı, üst motor nöron işaretleri, artan DTR, babinski, klonus ve ileri evrede cheyne stokes solunumu)



Muayene Bulguları

Deri lezyonları

Sarkoidoz, kriptokokkoz, koksidiomikoz
Blastomikoz, sporotrikoz

Vitiligo ve poliozis

Vogt-Koyanagi-Harada sendromu

Lenfadenopati

Sarkoidoz, lenfoma, tüberküloz, histoplazmoz

Retinal lezyonlar

Behçet hastalığı, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu,
Sarkoidoz, tüberküloz, kriptokokkoz, koksidiomikoz

Argyll Robertson pupili

Sifiliz

BOS

Hücre sayımı, hücre tipi, glukoz, protein, eritrosit

Çini mürekkebi

BOS mantar kültürü için 3-5 ml

Sitolojik inceleme

PAS (Whipple hastalığı)

VDRL

Kriptokok antijeni

Histoplasma antijeni

Aspergillus galaktomannan antijeni

Koksidiosis için kompleman fiksasyon

MTB (Gen-probe)

PCR (Tbc, enterovirus, toxoplasmosis)

Kültür (Enterovirus, Acanthamoeba)

SERUM

RPR/VDRL, treponemal testler

Brusella, toxoplasma, koksidiosis, *M. pneumoniae* için antikor

Kriptokok, histoplasma antijeni

Beta D glukon

BOS incelemesi

40 mg/dL'den düşük glukoz

Fungal, mikobakteri, nadiren sifiliz, lyme, parameningeal infeksiyonlar, Enfeksiyon dışı nedenler

Nötrofil hakimiyeti

Nokardiya, aktinomiçes, aspergillozis, SLE, kimyasal veya ilaç ile ilgili menenjit

Eoznifili

Koksidiomikoz, lenfoma, *A. cantonensis*, sistiserkoz, şiztozomiyaz

Enfeksiyon kaynaklı kronik menenjitli hastalarda genelde lenfositik pleositoz

Radyolojik değerlendirme

Beyaz Cevher Hast

- Viral (CMV, EBV, VZV, PML)

Stroke / vaskuler bulgular

- Fungal (Aspergillus, kriptokok, mukor)
- VZV

Meningeal tutulum

- Bakteriyel
- Fungal
- Otoimmün
- Neoplastik

Kitle lezyon

- Bakteriyel (tüberküloz, nokardiya)
- Kriptokok
- Toksoplasma
- Lenfoma

Beyin sapı

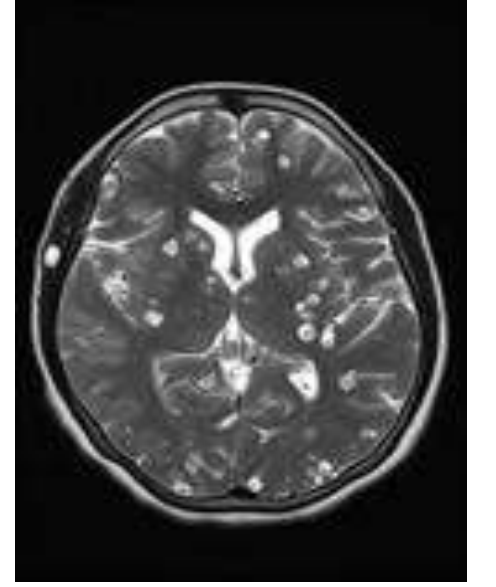
- Listerya
- Varisella
- PML
- BNV

Bitemporal tutulum

- HSV
- Paraneoplastik

Radyolojik değerlendirme

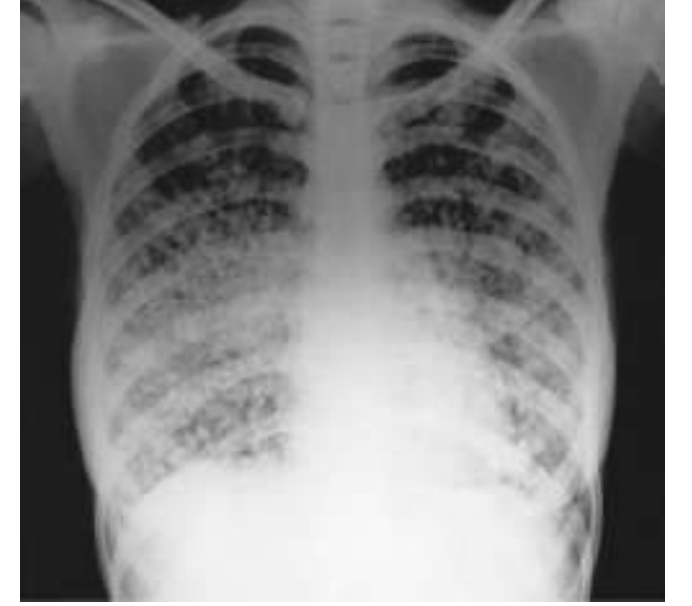
- Nadiren teęhis koydurucu özellikte
- Abse, tümör, parameningeal odak saptanabilir
- Fokal veya diffuz meningeal tutulum, biyopsi yapılacak alanının belirlenmesini sağlayabilir



Nrosistiserkosis

Akciğer Grafisi

- Tüberküloz
- Sarkoidoz
- Sistemik mantar enfeksiyonu
- Malignite



Miliyer tüberküloz

Serebral Anjiyografi

- Granulomatoz angiitis (2/3 vakada anlamlı)

BEYİN BİYOPSİSİ

- Ampirik tedaviye rağmen klinik bozulma
- Dikkatli bir öykü/ klinik değerlendirme/kültür/seroloji sonrasında
- Görüntülemeye fokal bulgular

- 37 kronik menenjit olgusu (1985-1993)
- 41 biyopsi girişimi 16 olguda tanı (%39)
- MRI 'daki tutulum bölgesinden biyopsi yapılırsa duyarlılık %80
tutulum olmayan bölgeden biyopsi yapılırsa duyarlılık %9

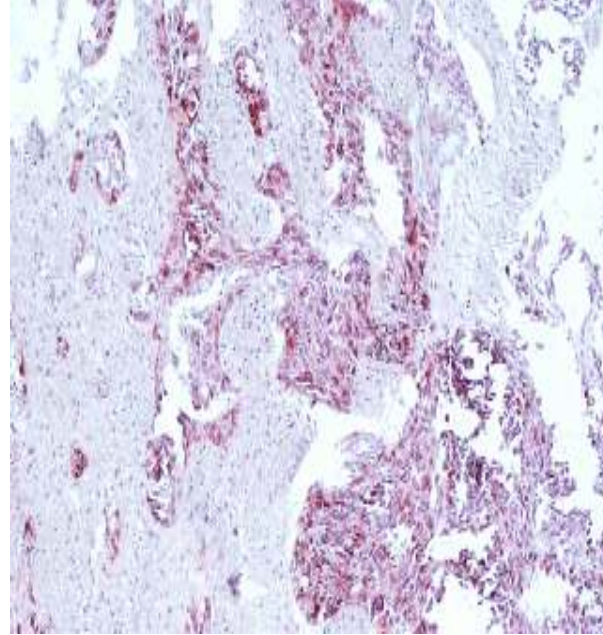
Cheng TM et al. Neurosurgery 1994;34(4):590-5

OLGU

- Hasta YBÜ yatırıldıktan sonra antitüberküloz tedavi yeniden başlandı
- Lomber ponksiyon yapılamadı
- Beyin CT: Bazal menenjit
- Toraks BT: Plevral effüzyon
- İlk şikayetinin 8. ayında hasta YBÜ'nde kaybedildi
- Hastaya otopsi yapıldı



Otopsi Sonucu



Leptomeningeal melanom

Tüberküloz Menenjit

- Yeni Zellanda' da 83 kronik menenjit olgusu, %40'ı tüberküloz menenjit
- Tayland'ta 114 kronik menenjit olgusu, %37'si tüberküloz menenjit

Anderson NE et al. QJ Med.1987;63(240):283-95.

Helbok R et al. Neuroepidemiology. 2006;26(1):37-44.

Tüberküloz Menejit

- Tüberkülozun en şiddetli formu
- Tüberkülozlu olguların yaklaşık %1'i TBM

* Semptomların başlangıcı genellikle 2-3 hafta

- ❖ 507 tanısı mikrobiyolojik olarak komfirme tüberküloz menejit olgusu
- ❖ %22 olguda şikayetlerinin başlangıcı ile hastaneye başvuru arasındaki süre 4 haftanın üzerinde!!!

Yayınlanmamış veri/ Haydarpaşa veri tabanı

Semptom ve bulgular

- Ateş (% 38-94)
- Bilinç değişikliği (%33-63)
- Baş ağrısı (%60-77)
- Ense sertliği (%46-61)
- Kusma (%16-33)
- Konvülziyon (%13-16)



Hsu P-C et al. J Microbiol Immunol Infect 2010;43(2):111-118
Chou C-H et al. Int J Tuberc Lung Dis 2010;14(1):86-92
Tan E-K et al. Clinical Neurology and Neurosurgery 1999;157-160

Klinik evreleme

Evre 1

- Spesifik olmayan semptom ve bulgular olup
- Bilinç değişikliği yok
- Nörolojik defisit yok

Evre 2

- Letarji ve davranıř deęiřiklikleri
- Meninks iritasyon bulguları
- Kraniyel sinir tutulumu gibi minör nörolojik defisitler

Evre 3

- Stupor/ koma
- Anormal davranıřlar
- Nöbet
- Parezi gibi şiddetli nörolojik defisit

Klinik evreleme

- Evre 1-% 12-39
- Evre 2-%50-63
- Evre 3-%11-26

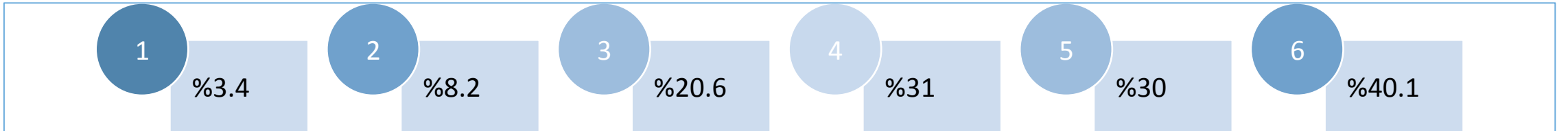
Hsu PC et al. J Microbiol Immunol Infect 2010;43(2):111-118

Chou C-H et al. Int J Tuberc Lung Dis 2010;14(1):86-92

Tan E-K et al. Clinical Neurology and Neurosurgery 1999;157-160

TBM 'de şiddet ölçeđi

(1) Bilinç değişikliği	3
(2) Bilinç değişikliği ve bulantı-kusma	-1
(3) Diabetes mellitus	3
(4) İmmunosupresyon	2
(5) Nörolojik defisit ¹	1
(6) Hidrosefali	1
(7) Vaskülit	1



TBM'de BOS bulguları

- Lökosit sayısı: 100-500 mm³
- Protein :100-500 mg/dL (spinal blok varsa 2-6 g/dL)
- BOS glikoz düzeyi 45 mg/dL'nin altında
- Erken dönemde PNL hakimiyeti olabilir

- BOS'ta ARB pozitifliği %10-60
- Kültür pozitifliği %25-75

Brancusi F, et al. *Future Microbiol* 2012, **7**(9):1101-1116
Erdem H, et al. *Clin Microbiol Infect* 2014, **20**(10):O600-608.

TBM'de moleküler yöntemler

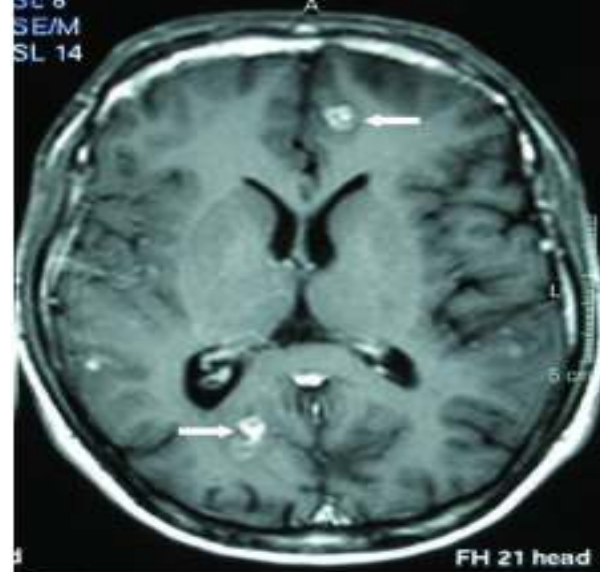
- Teşhis için önerilen moleküler yöntem Xpert MTB/RIF
- Duyarlılık %81, özgüllük %98

Denkinger CM et al. Eur Respir J. 2014 Aug;44(2):435-46

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112469/1/9789241506700_eng.pdf

TBM ve Radyoloji

- Hidrosefali %52-84
- Basiler tutulum %38
- Serebral infarkt %15-30
- Tüberküлом %5-10



Tan EK, et al. *Clin Neurol Neurosurg* 1999, 101(3):157-160.
Hsu PC et al. *J Microbiol Immunol Infect* 2010, 43(2):111-118.
Bhargava S, et al. *Br J Radiol* 1982, 55(651):189-196.
Ozates M, et al. *Acta Radiol* 2000, 41(1):13-17.

- Hastaların %27.9'unda ilk başvuruda radyoloji normal

TBM ve Tedavi

- İsoniazid
- Rifampisin
- Etambutol
- Pirazinamid

Tüberkülozlu hastalarda tedavi süresi 18 ay

- Rifampisin

9-12 ay

Blumberg HM, *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167(4):603-662.
Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi 2011

Nörobruselloz

- Brusellozda sinir sistemi tutulumu %4-11
- Hastalığın herhangi bir döneminde nörobruselloz gelişebilir

Erdem H, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, **56**(3):1523-1528

Güven T et al. *Clin Infect Dis*. 2013 May;56(10):1407-12.

Nörobrusellozda klinik

Şikayet

- Baş ağrısı %57
- Ateş %57
- Terleme %30
- Kilo kaybı %28
- Sırt ağrısı %23
- Yürüme güçlüğü %17
- Bulantı-kusma %17
- Ekstremitelerde güçsüzlük %15
- Ekstremitelerde duyu kaybı %13
- İşitme kaybı %10
- Görme kaybı %6

Fizik muayene

- Meningeal iritasyon %37
- Konfuzyon %18
- Hepatomegali %15
- Hipoestezi %11
- Konvulziyon %8
- Hemiparezi %4.5
- Parapleji %4
- Dizartri %4
- Diplopi %4
- Papilödem %3

Komplikasyonlar

- Kraniyel sinir felci %19
- Polinöropati/radikulopati %7
- Depresyon %5
- Parapleji %4

Nörobruselloz

- Hücre sayısı 10-100 arasında
- Orta derecede protein artışı
- Glikoz düzeyinde düşme

- BOS'ta brusella tüp aglütinasyonu ve PCR pozitifliği
- BOS'ta brusellanın üretilmesi nadir

Nörobrusellozda Tanı

Serum STA %94

BOS STA %78

Serum rose bengal test %96

BOS rose bengal test %71

Otomatize kan kültürü %37

Otomatize BOS kültürü %25

Konvansiyonel BOS kültürü %9

Nörobrusellozda Tedavi

- Kan-beyin bariyerini geçme oranı yüksek
- İkili veya üçlü kombinasyonlar

Tercih edilen rejim	Alternatif Rejim
Seftriakson 4 g/IV 1 ay +	Trimetoprim-sulfametoksazol 160/800 PO, 2x1 5-6 ay +
Doksisiklin 2x100 mg 4-5 ay +	Doksisiklin 2x100 mg 5-6 ay +
Rifampisin 600-900 mg PO 4-5 ay	Rifampisin 600-900 mg PO 5-6 ay

Nörobrusellozda sonuç

Nörolojik sekel yaklaşık %20 olguda

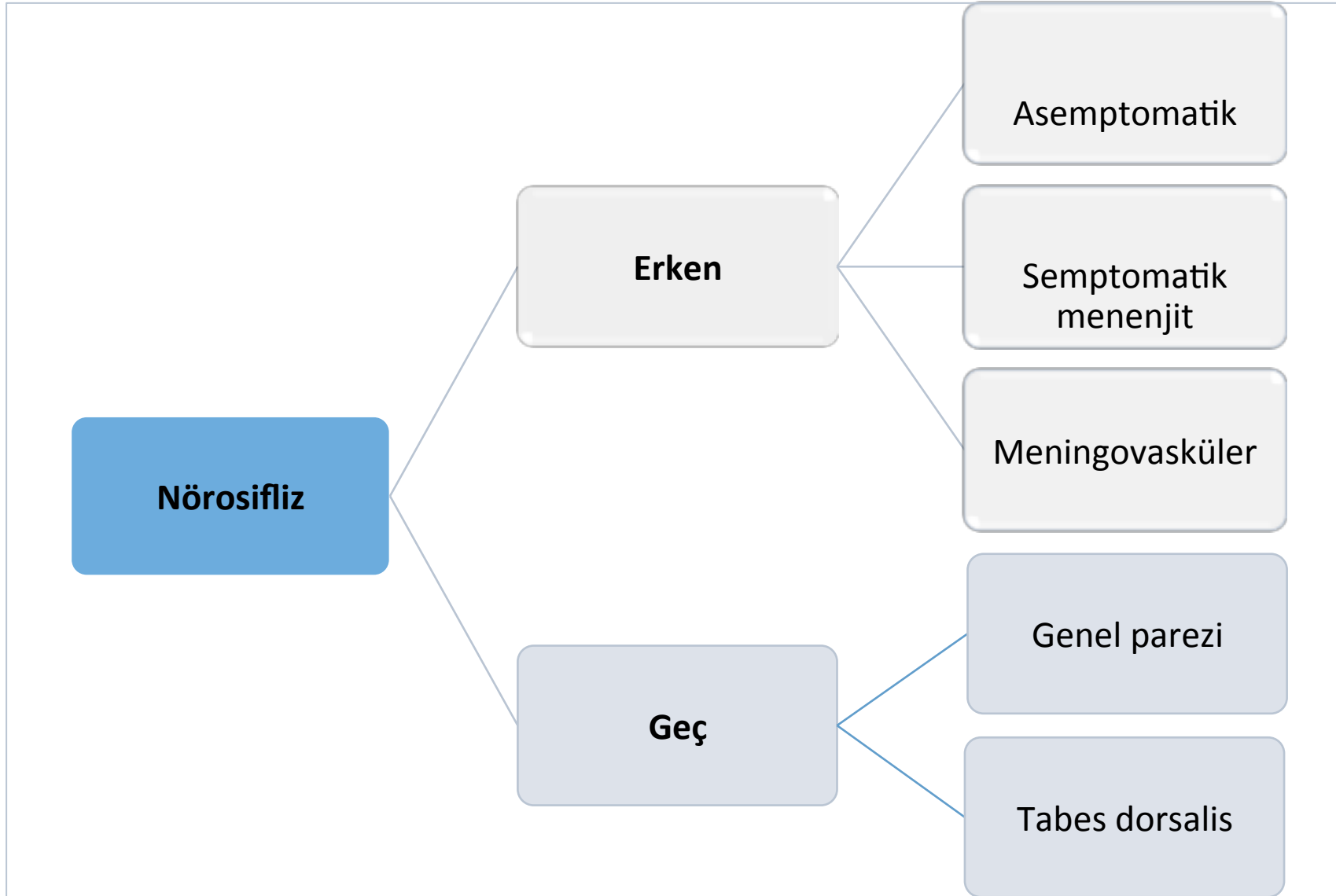
- Yürüme güçlüğü
- İşitmede bozulma
- Üriner inkontinans
- Görme bozukluğu
- Amnezi

Mortalite %1'in altında

Nörosifiliz

- Sifilizin herhangi bir döneminde *T. pallidum* santral sinir sistemine invaze olabilir
- Tedavisiz sifilizli hastaların %4-10'unda nörosifiliz gelişir

Zhang HL, et al. *Dermatology* 2013, 226:148-156.



- Gummatoz sifiliz/Kraniyel sinir tutulumu

Nörosifilizde Klinik

- Baş ağrısı
- Fotofobi
- Bulantı, kusma
- Meningismus
- Kraniyel sinir tutulumu olabilir

BOS incelemesi

- Mononükleer lökosit hakimiyeti
- Protein artışı (45 mg/dL üzeri)
- Normal veya düşük glikoz düzeyi

Clinical Spectrum of Neurosyphilis among HIV-Negative Patients in the Modern Era

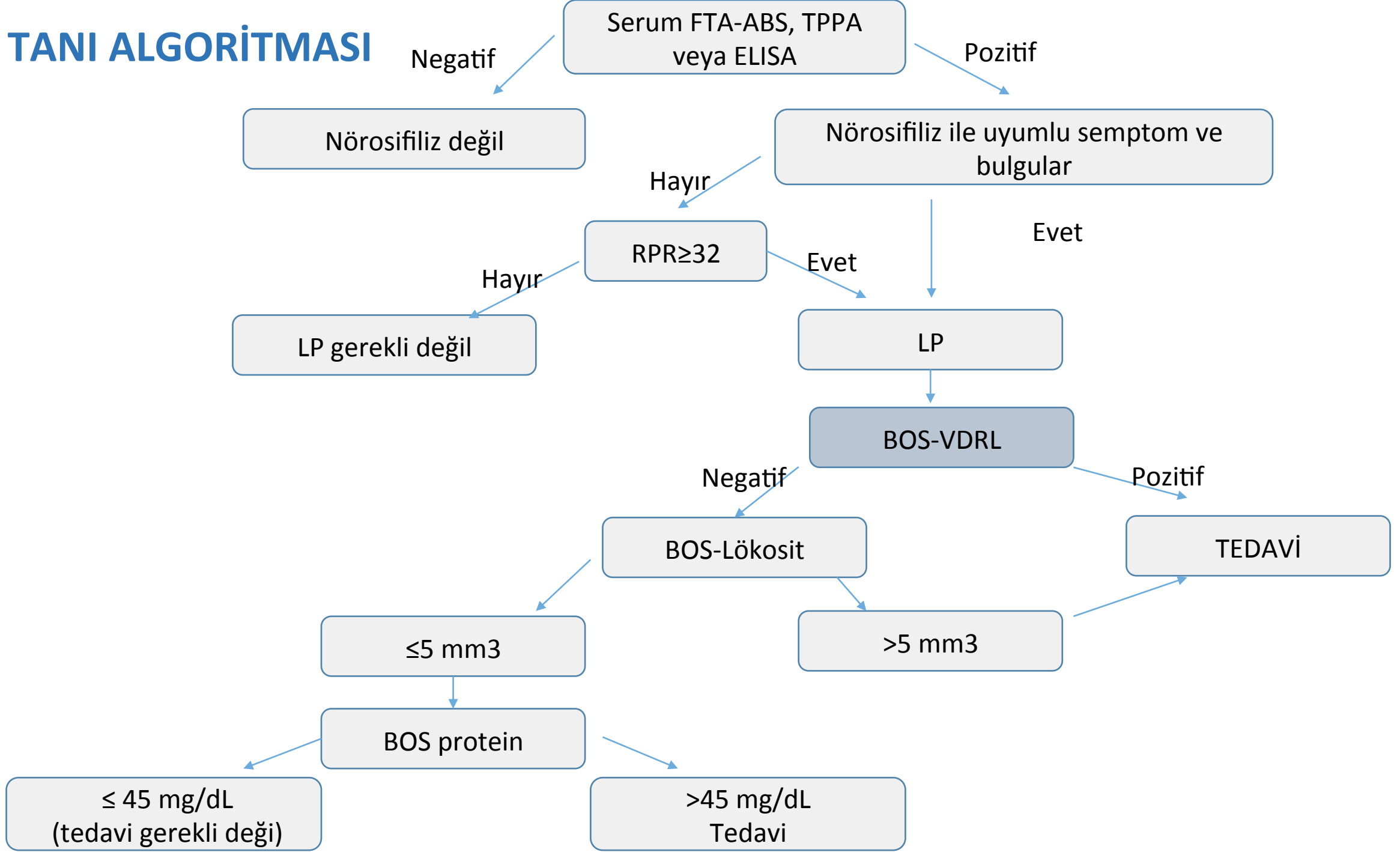
Hui-Lin Zhang^a Li-Rong Lin^{a,b} Gui-Li Liu^a Yan-Li Zeng^a Jing-Yi Wu^c
Wei-Hong Zheng^c Man-Li Tong^a Jie Dong^b Yuan-Hui Su^b Li-Li Liu^{a,b}
Tian-Ci Yang^{a,b}

Primary signs and symptoms	Cases
<i>Symptoms</i>	
Weakness of limbs	47 (37.9%)
Dizziness	31 (25.0%)
Headache	25 (20.2%)
Gatism	17 (13.7%)
Seizure	14 (11.3%)
Hypopsia	11 (8.9%)
<i>Signs</i>	
Cognitive decline	59 (47.6%)
Aphasia	47 (37.9%)
Sensory disturbances	45 (36.3%)
Psychological and behavior disorders	36 (29.0%)
Affective disorder	32 (25.8%)
Dysarthria	31 (25.0%)
Ataxia	15 (12.1%)
Oculomotor paralysis	13 (10.5%)
Argyll-Robertson pupil	5 (4.0%)

Nörosifiliz tanısı

- Nörolojik semptom ve bulguları olan hastalarda BOS VDRL pozitifliği teşhis koydurucu
- Ancak %70 hastada negatif olabilir
- BOS kanlı ise yalancı pozitiflik olabilir

TANI ALGORİTMASI



Nörosifiliz, sifilizin okuler tutulumu, sifilitik otit tedavisi

- **Kristalize penisilin** 24 milyon/ünite/gün 10-14 gün
- **Prokain penisilin** 2.4 milyon/ünite + probenisiid 10-14 gün

Penisilin allerjisi durumunda desensitizasyon yapılması

- **Seftriakson** 2 gr/gün tedavinin 10-14 gün

Workowski KA, et al. *MMWR Recomm Rep* 2015, 64(RR-03):1-137.

Nörosifilizli hastanın takibi

BOS'ta pleositoz varsa;

- Hücre sayımı normale gelene kadar 6 ayda bir LP tekrarı
- BOS protein ve VDRL yanıtı daha yavaş

Tedaviden 6 ay sonra BOS lökosit sayısı azalmazsa,

2 yıl sonra protein normal değilse tedavinin tekrarı önerilir

Lyme

- *B. burgdorferi* → Amerika, avrupa
- *B. afzelii* } Asya, avrupa
- *B. garinii* }



Santral sinir sistemi tutulumu erken yaygın hastalık döneminde oluşur

Erken lokalize hastalık

(Birkaç gün/bir ay sonra)

- Eritema migrans
- Halsizlik, yorgunluk, letarji, baş ağrısı, ateş, artropati, lenfadenopati

Lenfositik menenjit
Kraniyel nöropati
(sıklıkla fasial- bilateral olabilir)
Periferel nöropati
Nadiren miyelit veya ensefalit)

Erken yaygın hastalık

(Haftalar/aylar sonra)

- Kardit (%1)
- Nörolojik hastalık (%15)
- Kas-iskelet (%60)
- Deri
- Lenfadenopati
- Göz tutulumu
- Karaciğer/böbrek tutulumu

Geç/kronik hastalık

(Aylar/yıllar sonra)

- Kas-iskelet
- Nörolojik hastalık (periferel nöropati-ensefalomyelit)
- Deri



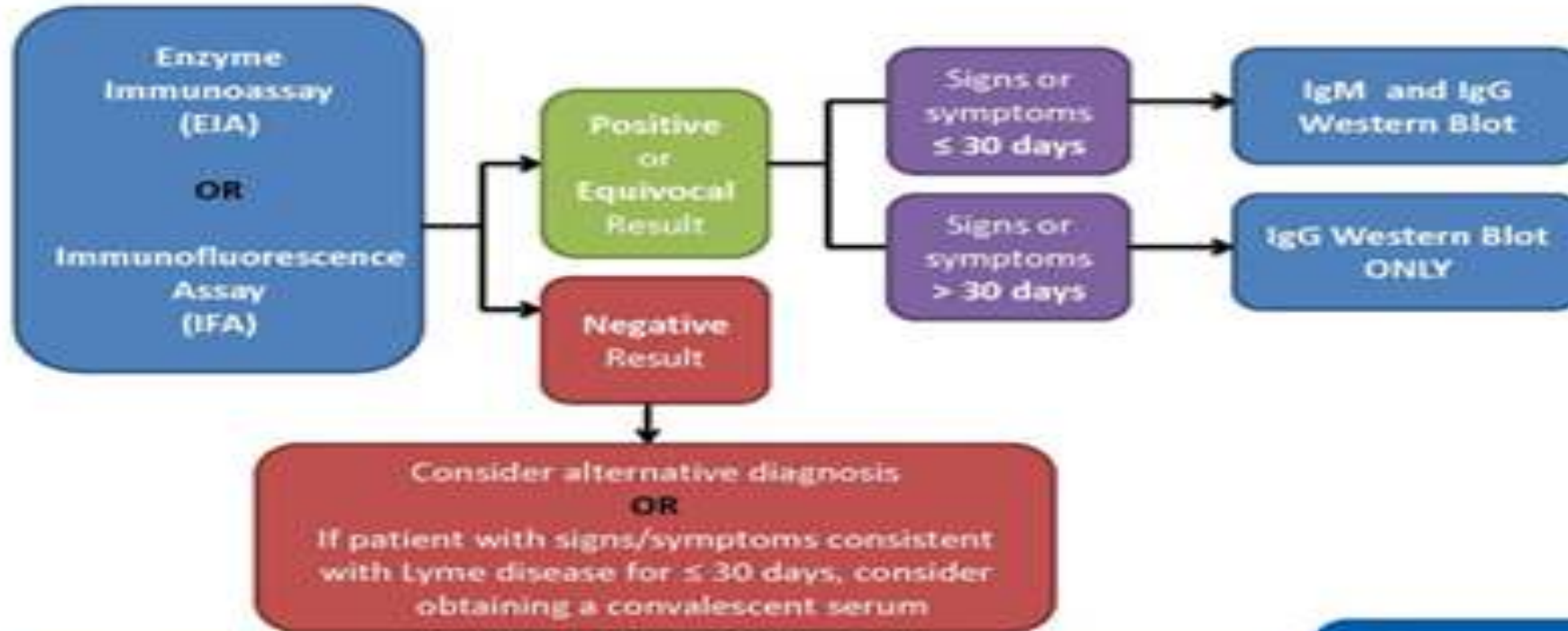
- Baş ağrısı
- Bulantı, fotofobi, myeloradikülit
- Ense sertliği (%20)
- Ateş %10



- Hücre sayısı (200 /mm³ altında) mononükleer
- Glukoz normal
- Oligoklonal IgG bandı

IgM: 3.-4. haftada pozitifleşir
6.- 8. haftada pik yapar

IgG: 8.-12. haftada pozitifleşir
6. ayda pik yapar



National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases
Division of Vector Borne Diseases | Bacterial Diseases Branch



BOS PCR %50 duyarlı

Tedavi

Fasial sinir felci



Doksisiklin 2x100 mg 14-28 gün

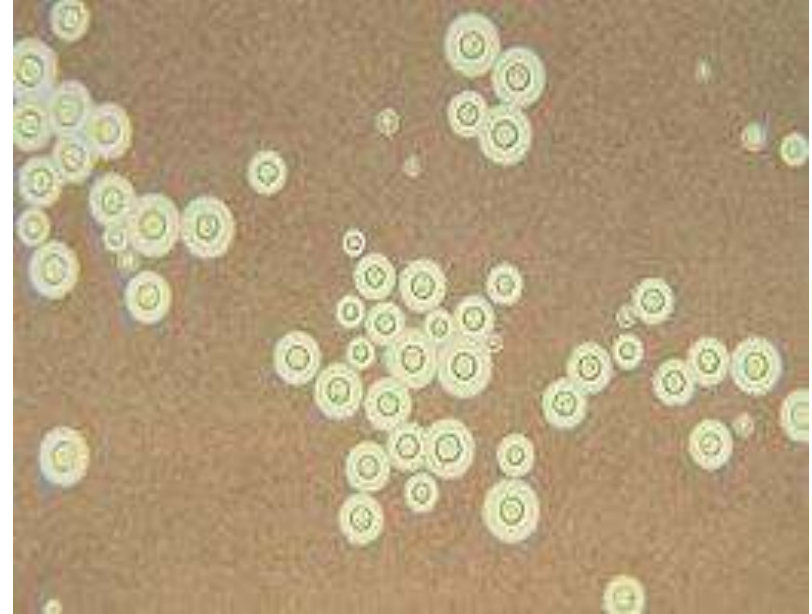
Ciddi form (menenjit, radikülopati,
ensefalit)
Erken-geç yaygın hastalık



Seftriakson 2x1 g 10-28 gün

Kriptokok Menenjitisi

- HIV infeksiyonu
- Organ nakli
- Sarkoidoz
- Kronik steroid kullanımı
- İmmunglobulin bozuklukları
- Hematolojik maligniteler...



Etken *C. neoformans*

Kriptokok Menenjit

- Ateş ve baş ağrısı %75
- Bulantı, kusma, mental durum değişikliği %50
- Meningeal iritasyon bulguları %25
- Diplopi ve körlük %20
- Konvulziyon ve fokal nörolojik defisit %10
- İntrakraniyel basınç artışı ve hidrosefali kriptokokal menenjitin en tehlikeli komplikasyonu

Baldwin KJ, et al. *Neurohospitalist* 2014, 4(4):185-195.

114 kronik menenjit olgusu, %54 olguda etken *C. neoformans*

Helbok R et al. *Neuroepidemiology*. 2006;26(1):37-44.

SONUÇ

- Kronik menenjitler enfeksiyon veya enfeksiyon dışı nedenlerden kaynaklanabilir
- Epidemiyolojik özellikler, ayrıntılı anamnez, dikkatli bir muayene, BOS incelemesi, serolojik testler ve radyolojik inceleme yol gösterici
- Tanı konulamayan olgularda beyin biyopsisi
- Tüm çabalara rağmen hastaların üçte birine tanı konulamamaktadır
- Antibiyotik, antiviral, antifungal veya steroid tedavisi hastaya göre bireyselleştirilmelidir.





İlginiz için teşekkürler