

Tedaviye yanıt vermeyen menenjit olgusu nasıl yönetilmeli?

Dr. Selver Can

OLGU

- ▶ 40 yaşında,kadın hasta
- ▶ Anamnez: Bir gün önceden şiddetli baş ağrısı ve ajitasyonları olan hasta, anlamsız konuşması ve bilinç değişikliğinin gelişmesi üzerine yakınları tarafından acil servise getirilmiş.
- ▶ Özgeçmiş:kronik hastalık yok,obezite mevcut



Fizik muayene: Genel durumu orta, bilinç konfüze, yer-zaman oryantasyonu yok. Ajitasyonları mevcut

- Ateş 38,5 °C, TA: 110/70 mmHg Nabız: 89 atım/dk
- Ense sertliği ve Brudzensky pozitif tespit edildi.
- Diğer sistem muayeneleri doğal tespit edildi.

Lökosit (mm ³) (nötrofil)	Trombosit mm ³	Kreatinin Mg/dl	AST U/L	ALT U/L	Glukoz Mg/dL	pH	Laktat Mmol/L	CRP Mg/l	Prokalsitonin Ng/ml	İdrar keton
18520(%89)	171000	0,8	15	17	362	7.2	7.37	48	3,46	+++



-
- ▶ LP yapıldı.
 - ▶ Pürülan BOS gelmesi üzerine hastaya acil serviste IV seftriakson tedavisi yapıldı.
 - ▶ BOS incelemesinde mebzul lökosit %90 nötrofil, %10 lenfosit hakimiyeti mevcuttu.
 - ▶ BOS biyokimyası: Glukoz : 1 mg/dl (398 mg/dl)
 Klor : 125 mmol/ml
 Protein: 520 mg/dl



-
- ▶ BOS gram boyaması: Gram pozitif diplokoklar görüldü.
 - ▶ Beyin MR'da frontoparietotemporal lob tutulumu olması üzerine hasta, Meningoensefalit+Diabetik ketoasidoz tanıları ile yoğun bakım ünitesine yatırıldı.



- ▶ Hastaya meropenem+vankomisin+asiklovir+deksametazon tedavisi başlandı.
- ▶ İnsülin infüzyonuna başlandı.

GR(+) KOK GÖVÜLDÜ

Bakteri Adı: Streptococcus pneumoniae	Üreme Düzeyi:			
Antibiyoqram	DUYARLI	0. DUYARLI	DİRENÇLİ	Mik. Sonuç
Eritromisin			DİRENÇLİ	>=8
Klindamisin			DİRENÇLİ	>=1
Penisilin (menenjit)	DUYARLI			<=0,06
Seftriakson (menenjit)	DUYARLI			<=0,12
Tetrasiklin			DİRENÇLİ	>=16
Trimetoprim/Sülfametaksazol	DUYARLI			<=10

Tetkik : BOS'DA MENENJİT VİRAL/BAKTERİYAL DNA-RNA

TARANAN PATOJENLER	TESTİN SONUCU	ÇALIŞMA YÖNTEMİ
Cytomegalovirus (CMV)	NEGATİF	REALTIME PCR
Epstein-Barr virus (EBV)	NEGATİF	REALTIME PCR
Adenovirus (AV)	NEGATİF	REALTIME PCR
Herpes simplex virus 1 (HSV1)	NEGATİF	REALTIME PCR
Herpes simplex virus 2 (HSV2)	NEGATİF	REALTIME PCR
Varicella-zoster virus (VZV)	NEGATİF	REALTIME PCR
Enterovirus (EV)	NEGATİF	REALTIME PCR
Parechovirus (PV)	NEGATİF	REALTIME PCR
Human herpes virus 6 (HHV6)	NEGATİF	REALTIME PCR
Human herpes virus 7 (HHV7)	NEGATİF	REALTIME PCR
Parvovirus B19 (B19)	NEGATİF	REALTIME PCR
Neisseria meningitidis	NEGATİF	REALTIME PCR
Streptococcus pneumoniae	POZİTİF	REALTIME PCR
Haemophilus influenzae	NEGATİF	REALTIME PCR

NOT: DNA izolasyon+ Realtime PCR yöntemi uygulanmıştır.

- ▶ Hastanın sonuçlarına göre asiklovir tedavisi kesildi.

3. Gün

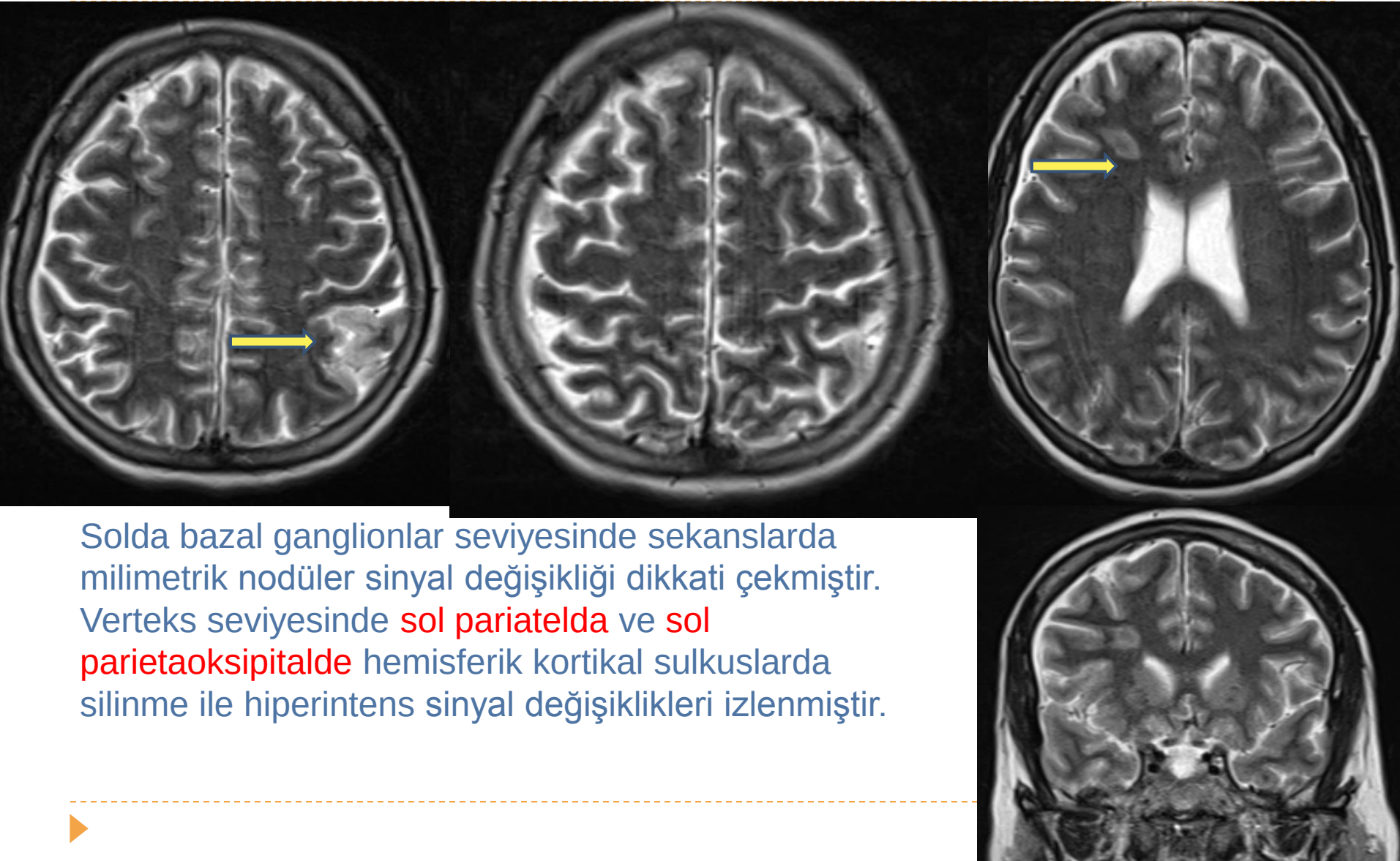
- ▶ Ateşin yüksek seyrediyor.
- ▶ Ağrılı –sözel uyarana yanıt yok,
- ▶ sağ üst ekstremitede pleji gelişti.
- ▶ İnsulin infüzyonuna devam ediliyor.
- ▶ Fibrin ağı (protein yüksekliği ?, TBC ?)
- ▶ Astım atağı gelişti.

	Lökosit	CRP	Prokalsitonin
1.gün	18520	48.9	3.46
2.gün	14290	368	7.78
3.gün	17800	543	4.95





3. Gün mr



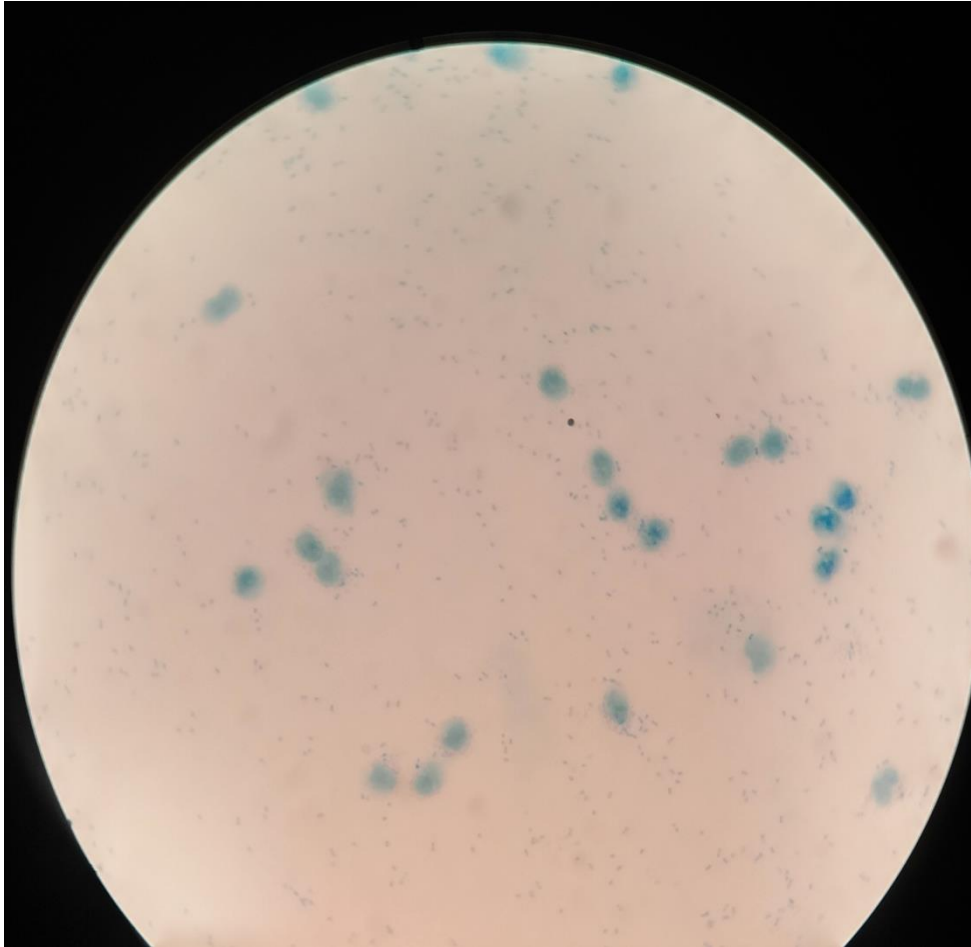
Solda bazal ganglionlar seviyesinde sekanslarda milimetrik nodüler sinyal değişikliği dikkati çekmiştir. Verteks seviyesinde **sol parietalda** ve **sol parietaoksipitalde** hemisferik kortikal sulkuslarda silinme ile hiperintens sinyal değişiklikleri izlenmiştir.

3. Gün

- ▶ Dörtlü anti tbc tedavisi (HRZE)
- ▶ mannitol tedavisi eklendi.
- ▶ Bronkodilatör tedavi eklendi.

(mem+van+antitbc
)





4.-5. gün

- ▶ Genel durum kötü, bilinç kapalı, spontan solunumda, insulin inf gidiyor.
- ▶ Ateşleri devam ediyor.
- ▶ Ağızda herpetik lezyonları var.



6. Gün

- ▶ Ateş hala yüksek seyrediyor.
- ▶ Ağızda herpetik lezyonlar mevcut .
- ▶ bilinç halen kapalı
- ▶ Generalize nöbet geçirdi.
- ▶ Akut pankreatit gelişti.(amilaz : 200 lipaz : 566)





6. Gün

- ▶ Asiklovir ve fenitoin tedavisi başlandı.

mem+van +anti tbc +asiklovir



7. Gün

- ▶ Ateş yok , Bilinç kapalı
- ▶ Amilaz(321)-lipaz:(982) yüksek seyrediyor.
 - Viral pankreatit ??
 - İlaç toksisitesi??



8. Gün

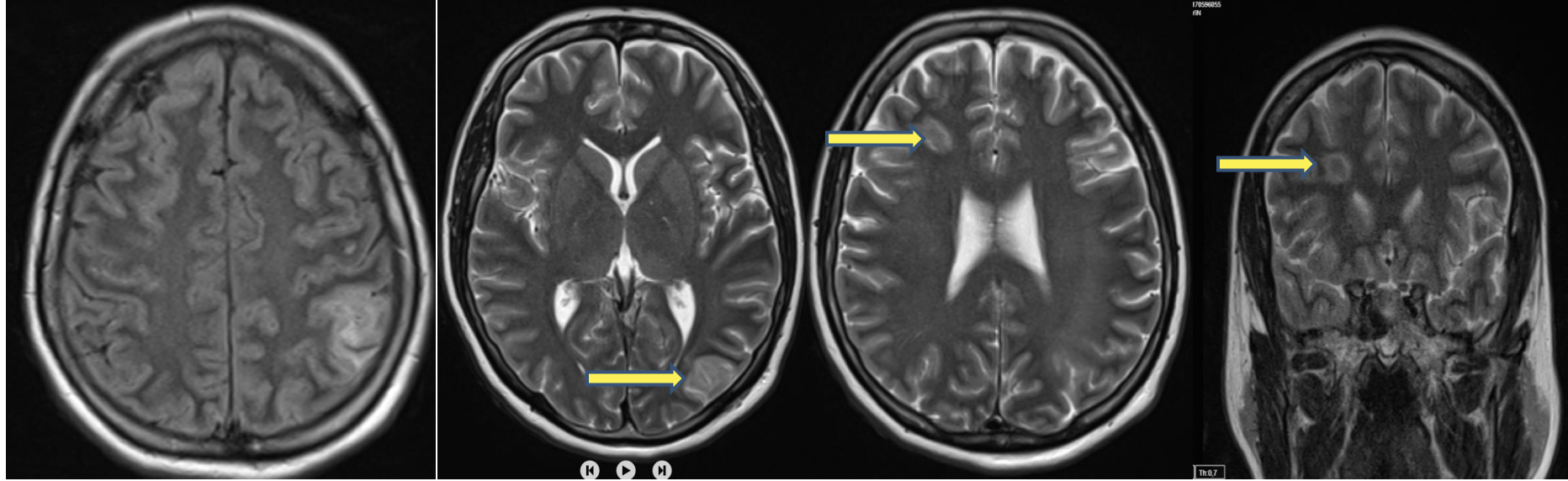
- ▶ Ateş yok ,ağrılı uyarana inleme şeklinde cevabı mevcut ,

▶ lökosit	Crp	Prokalsitonin	ut
9360	68	0.4	

- ▶ MR
- ▶ Anti ödem tedavisine devam edildi.
- ▶ İnsülin infüzyonu kesildi.



8. Gün MR



Meningeal kontrastlanmada , önceki tetkik ile belirgin farklılık saptanmamıştır.

Bulgular klinik ve anamnez bilgileri ile birleştirildiğinde öncelikle ensefalit- serebrit lehine değerlendirilmiştir. Yakın takip önerilir.

Verteks seviyesinde **sağ parietalde** T2 ve FLAIR sekanslarda kortikal kalınlaşma ve sinyal artışı dikkati çekmiş olup , önceki tetkik ile benzerdir.Yeni tetkikte bu seviyede T1A'da lineer kortikal hemorajiler eklenmiş olup , İVKM sonrası bu alanda minimal kontrast tutulumu dikkati çekmektedir.

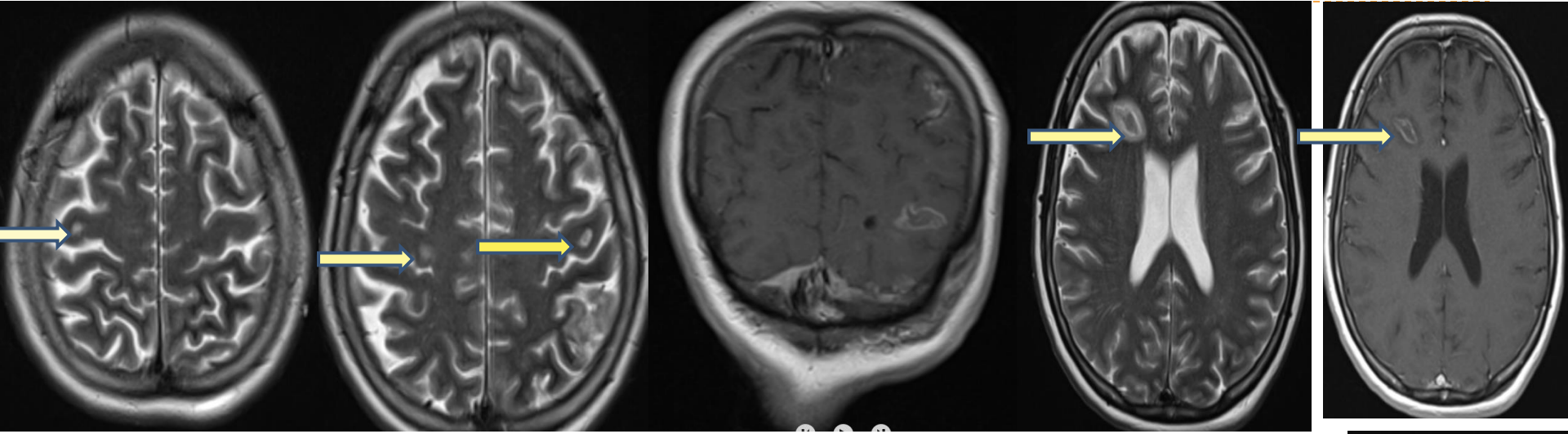
eski tetkikte net izlenmeyen **sağ frontalde** , kortikal ve subkortikal beyaz cevher alanlarına etkileyen ve sol **parietotemporooksipitalde** yine kortikal ve subkortikal alanları etkileyen diffüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens , ADC haritasında hipointens diffüzyon kısıtlanma alanları dikkati çekmektedir.



-
- ▶ 11. gün: genel durumu kötü,ağrılı uyarana göz açma şeklinde yanıt mevcut.
 - ▶ 15. gün :genel durum orta, bilinç açıldı ,anlamsız konuşması mevcut, kooperasyon ve oryantasyon yok. Sağ üst ekstremitte plejisi devam ediyor.
 - ▶ MR kontrolü önerir misiniz??



15. Gün



Verteks düzeyinde solda parietalde kortikal kalınlaşma ve sinyal artışı izlenmiş olup minimal kontrast tutulumu izlenmiştir.

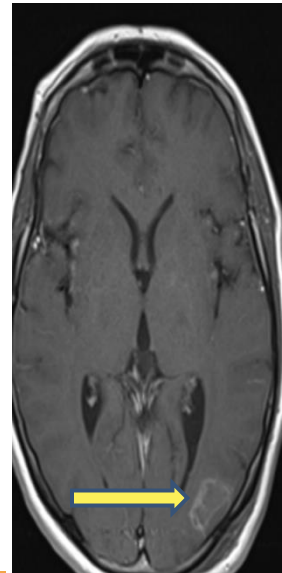
Sağda frontalde periventriküler - subkortikal beyaz cevherde büyüğü 10x16 mm ebadında iki adet T2 ve FLAİR sekansta çevresi hiperintens , santrali hipointens IVKM enjeksiyonu sonrasında periferik kontrast tutulumun izlendiği lezyonlar izlenmektedir .lezyon boyutlarında hafif artış dikkati çekmiştir.

Solda oksipitalde 20x15 mm ebadında T2A ve FLAİR sekansta hiperintens , IVKM enjeksiyonu sonrasında periferik kontrast tutulumunun izlendiği benzer karakterde lezyon izlenmiştir.

Bilateral frontalde ve temporalde insuler kortekste milimetrik nodüler kontrast tutulumunun izlendiği abse odakları izlendi (güncel incelemede tespit edilmiştir).

Bilateral **yaygın dural kalınlaşma ve kontrastlanma** bir önceki inceleme ile benzer görünümündedir. Ethmoidal hücrelerde ve sfenoid sinüs sol yarıda minimal mukozal enflamatuvar kalınlaşmalar izlenmektedir.

Mastoid hücrelerde minimal sıvı intensitesi izlenmektedir.



-
- ▶ Abseler gelişmesi üzerine metronidazol eklendi.
 - ▶ Meropenem +vankomisin + metronidazol +asiklovir
 - ▶ BOS Tbc PCR negatif sonuçlandığı için TBC tedavisi sonlandırıldı.

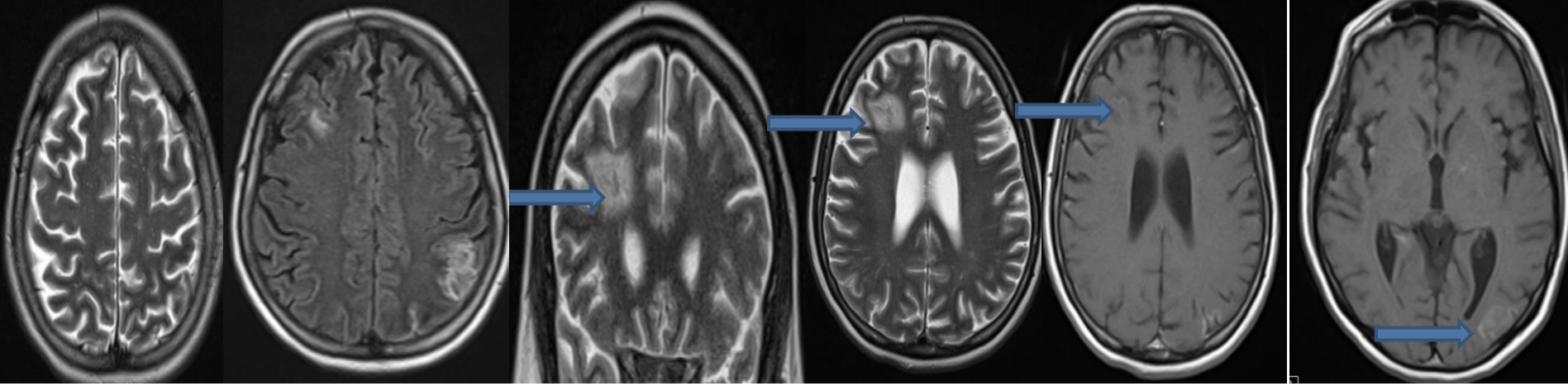


-
- ▶ 17. gün: oral beslenen ,genel durumu toparlayan ,yoğun bakımdan çıkarıldı.
 - ▶ 18. gün: genel durumun bozulması, ateş atakları olması nedeni ile tekrar yoğun bakıma alındı.
 - ▶ Candidüri nedeni ile flukonazol tedavisi başlandı.
 - ▶ Asiklovir 21. gün kesildi.

mem+van+metro+ flu



4. Hafta



Verteks düzeyinde solda parietalde kortikal ödemin ve kontrastlanmanın eşlik ettiği santrali kontrastlanmayan alan izlenmiş olup görünüm abseyi düşündürmektedir.

Sağ frontalde subkortikal - periventriküler beyaz cevherde iki adet büyüğü 18x10 mm boyutlarında T2A ve FLAİR görüntülerde çevresi hiperintens, santrali hipointens İV Gad. enjeksiyonu sonrasında periferi kontrastlanma gözlenen ayrıca çevresinde T2A ve FLAİR görüntülerde hiperintens ödemin de eşlik ettiği lezyon izlenmektedir (abse?).

Bir önceki 15.05.2017 tarihli Beyin MR ile kıyaslandığında **lezyonu boyutunda ve çevresinde ödem alanında artış** dikkati çekmektedir.

Solda oksipitalde kortikal -subkortikal alanda 20x15 mm boyutlarında T2 ve FLAİR görüntülerde hiperintens İV Gad. enjeksiyonu sonrasında periferik kontrastlanma gösteren benzer karakterde lezyon izlenmiş olup önceki tetkiki ile benzerdir.

Bilateral frontalde ve temporalde, insuler kortekste milimetrik boyutlu kontrast tutulumu gösteren abse odakları izlenmiş olup önceki tetkiki ile benzerdir.

Sol globus pallidus düzeyinde 5 mm çapında fokal sinyal artışı izlenmiş olup önceki tetkiki ile benzerdir.

Lateral ventriküller normalden geniştir.

Bilateral durada kalınlaşma ve kontrastlanma izlenmiş olup bir önceki tetkik ile kıyaslandığında **dural kontrastlanmada bir miktar azalma** dikkati çekmektedir.



4. Hafta

- ▶ 8 gün yoğun bakımda takip edildi,bilinç açılan genel durumunun düzelen hasta servise alındı.(mem+van+metro+flu)
- ▶ Flukonazol tedavisi 14 güne tamamlanarak kesildi.



5. Hafta

- ▶ Meropenem+vankomisin+metronidazol tedavisi alan hastanın tedavi altında bilinci açıldı.
- ▶ Yer- zaman oryantasyonu tam hale geldi.



6. Hafta

- ▶ Hasta klinik olarak iyi,
- ▶ Günde 6-8 defa olan ishali mevcut
Cl.difficile ??

6. Hafta mr :sağ frontalde tariflenen lezyonun boyutunda regresyon izlenmiştir. Diğer odaklar stabil olarak izlenmektedir.

Meropenem+vankomisin tedavisinin 45. gününde vankomisine karşı allerji gelişti ve tedavi linezolid ile değiştirildi.

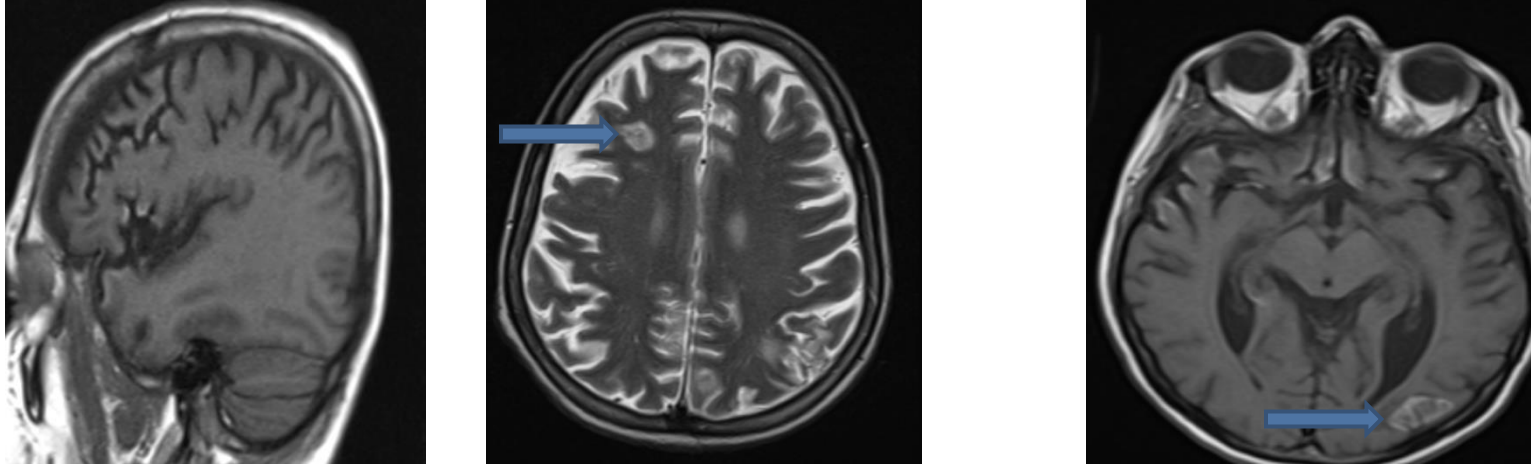


2. Ay

- ▶ Hastanın genel durumu iyi. Kendi işlerini yapıyor. Az destekle yürüyor.
- ▶ Hastada ateş atağı oldu.
- ▶ Lzd+mem+metro tedavisine Caspofungin eklendi.



2. Ay



İlimli atrofi ile uyumlu hemisferik kortikal sulkuslarda derinleşmeler, III. ve lateral ventrikülde dilatasyon dikkati çekmiştir. Verteks ve sentrum semiovalede **sağ frontalde iki adet , sol parietalde , sol oksipitalde kortikal ve subkortikal** parankim alanlarını etkileyen T2A ve FLAIR sekanslarda hiperintens, T1A sekanslarda kortikal-leptomeningeal hiperintensitelerin eşlik ettiği IVKM sonrası minimal kontrast tutulumu gösteren lezyon alanları dikkati çekmiştir.

Sentrum semiovalede sağ frontalde tarif edilen lezyon derin beyaz cevher alanlarından periventriküler alana uzanım göstermektedir. 20.06.2017 tarihli MR görüntüleri ile kıyaslandığında **verteks seviyesinde sağ frontalde izlenen lezyon boyutlarının artış gösterdiği** (çevresindeki gliyozise sekonder?)(güncel incelemede 13 mm çapında , önceki tetkikte 7 mm çapında). Tarif edilen lezyonun kontrastlanma paterni ve diffüzyon ağırlıklı görüntülerdeki özellikleri benzerdir.

Sentrum semiovale düzeyinde sağ frontal derin beyaz cevher alanlarında tarif edilen apse formasyonu önceki tetkikle benzer boyutlarda olup çevresindeki gliyozis ve ödeme ait hiperintensite azalmıştır. **Tarif edilen diğer lezyonlarda belirgin farklılık saptanmadı.**

Solda bazal ganglionlar seviyesinde nodüler non-spesifik hiperintensite önceki tetkik ile benzer izlenmektedir.

T1A sekanslarda bilateral frontalde, insüler kortekste ve sol parietooksipitalde daha belirgin olarak izlenen kortikal-leptomeningeal hiperintensiteler önceki tetkik ile benzerdir.

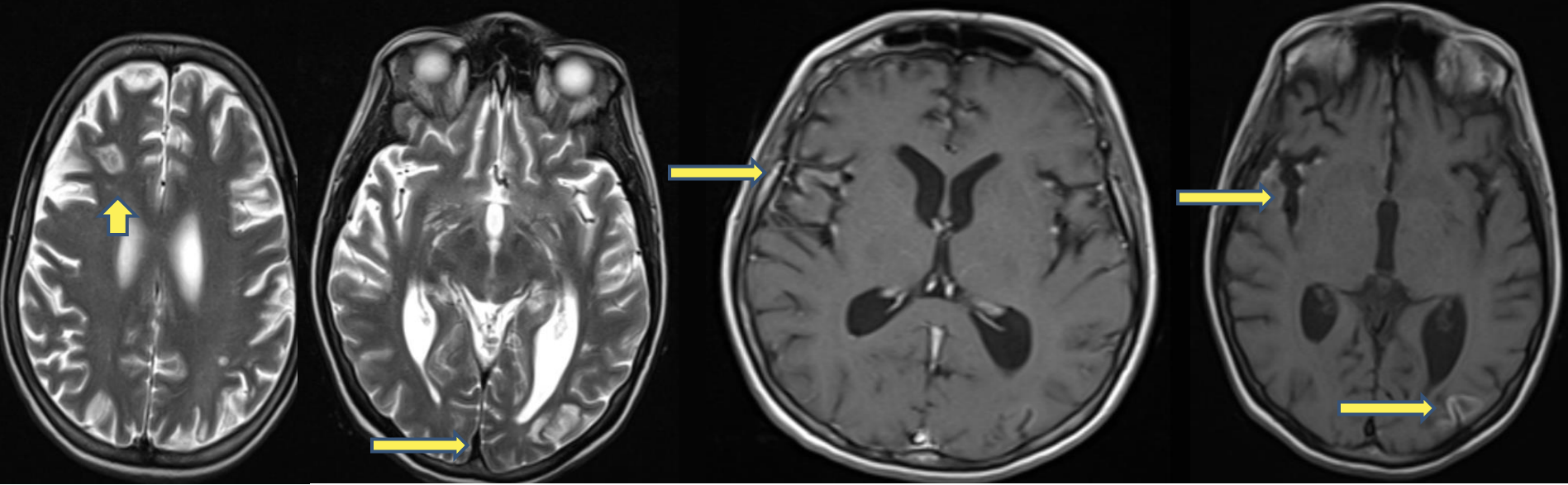


Tedavinin 3. ayı

- ▶ Linezolid+meropenem+metronidazol tedavisi alıyor.
- ▶ Genel durum iyi,bilinç açık koopere oryante,
- ▶ Hasta sağ üst ekstremitte kas gücü 3/5 , desteksiz yürüyor.



3. Ay



İlımlı atrofi ile uyumlu hemisferik kortikal sulkuslarda derinleşmeler, III. ve lateral ventrikülde dilatasyon dikkati çekmiştir.

Verteks ve sentrum semiovalede **sağ frontalde iki adet nodüler tarzda; sol parietalde ve sol oksipitalde** ise kortikal ve subkortikal parankim alanlarını etkileyen T2A ve FLAİR sekanslarda hiperintens, T1A sekanslarda kortikal-leptomeningeal hiperintensitelerin eşlik ettiği IVKM sonrası **minimal kontrast tutulumu** gösteren lezyon alanları dikkati çekmiştir.

Sentrum semiovalede **sağ frontaldeki lezyon periventriküler alana uzanım** göstermektedir.

Tarif edilen lezyon alanları diffüzyon ağırlıklı görüntülerde hiperintens, ADC haritasında izointens izlenmekte olup minimal diffüzyon kısıtlanması göstermektedir (ensefalit-apse formasyonları?).



-
- ▶ Hastanın lezyonları sekel olarak değerlendirildi.
 - ▶ Hastanın tedavisi kesildi ve takip edildi.



-
- ▶ Yeterli tedavi süresine rağmen abseleri sebat eden hastaya immun yetmezlik açısından immünolojiye danışıldı.
 - ▶ CD 19 eksikliği tespit edildi.
 - ▶ CD19 eksikliği: İlk kez 2006 yılında Türkiye ve Kolombiya'dan 2 aileden 4 vakada tanımlanmış olan bu bozukluk otozomal resesif geçiş göstermektedir .
 - ▶ CD19 membran proteini ,B lenfositlerin yüzeyinde eksprese edilen immunglobulin süper ailesinin bir üyesidir.
 - ▶ B hücre farklılaşmasında kilit rol oynar.
 - ▶ CD19 molekülü; olgun B lenfosit hücre membranında CD 21, CD 81 ve CD 225 ile birlikte reseptör kompleksi oluşturarak antijen bağlanması sonrası B hücre reseptör sinyallerini kuvvetlendirir.
 - ▶ CD19 eksikliği ko-reseptör gen defektlerinin hipogamaglobulinemiye yol açarak bir immünyetmezliğe neden olduğunun gösterildiği ilk defektir.
-



-
- ▶ Yüksek doz IVIG tedavisi verildi.(5 gün)
 - ▶ Antibiyotiksiz takip edilirken IVIG tedavisinin 2.günü ateşi oldu.(allerji ,hastane enfeksiyonu?? ,)
 - ▶ Tedavisiz 2 hafta klinikte takip edilen hasta kontrol mr çekilerek sekel taburcu edildi.
-



Sonuç olarak

- ▶ Etkin antibiyotik tedavisine rağmen ,yeterli cevap alınamaması durumunda immün yetmezlik araştırılmalıdır.
- ▶ Hasta obez değil(30 kilo),
- ▶ Artık diabeti yok,
- ▶ Düzenli olarak IVIG tedavisi almakta.



Dinlediğiniz için teşekkür ederim.

