

OLGULARLA SORUNLU SSS İNFEKSİYONLARI



DR. SİNEM AKÇALI
CBÜTF
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ AD
İZMİR, 2012

Giriş



- Akut menenjit ve ensefalitin en sık saptanan etkeni viruslar



- İnsidans 10-20 / 100 000 kişi-yıl
- Hızlı seyir, ölüm veya ciddi kalıcı sekel



Viral etkenler

Menenjit

Enteroviruslar (nonpolio)
Arboviruslar
HV-HSV2 (diğerleri)
LCMV
HIV
Adenovirus
Parainfluenza tip 3
İnfluenza
Kızamık
Diğer viral postenfeksiyöz SSS sendromları etkenleri

Ensefalit

Sporadik: HSV, mumps v, VZV, CMV, Herpes B v, HIV, rabies v
Salgın yapanlar: enteroviruslar, Dođu-batı at ensefalit v, St. Louis ensefalit v, Japon ensefalit v, Toscana v, Avrupa ensefalit v, Kalifornia ensefalit v, Nipah v, Batı Nil v
Yavaş seyirli: Rubella, kızamık, JCV

OLGU 1

Olgu 1

- 32 yaşında erkek hasta
- 3 gün önce başlayan el ve ayaklarda eklem yerlerinde ağrı, halsizlik, yüksek ateş ve baş ağrısı yakınması ile başvuruyor.
- Ateşi 37,6°C, ense sertliği +

Olgu 1

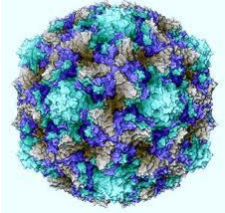
- CRP 40.7 mg/L (N<5), sedimentasyon 36 mm/h
- LP: açılış basıncı 420 mm-su
BOS: görünümü berrak
hücre sayısı 1000/ mm³ (%95 lenfosit)
protein 30 mg/dl
glukoz 60 mg/ dl (kan şekeri 80 mg/dl)

BOS PCR



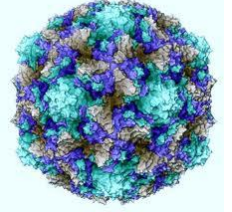
ENTEROVIRUS

Enterovirus



- Aseptik menenjitin en sık nedeni
- Etiyolojinin belirlendiği aseptik menenjit olgularının % 85-95'inden polio-dışı enteroviruslar sorumlu
 - Coxsackie B2, B5
 - Echovirus 4, 6, 9, 11, 16, 30
 - Enterovirus 70, 71

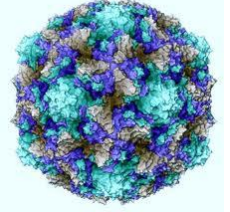
Enterovirus



- Ilıman iklimlerde, yaz ve sonbahar aylarında daha sık
- Klinik → yaş ve immunsupresyon ile ilişkili
- YD döneminde mortalite % 10, morbidite %70↑



Enterovirus

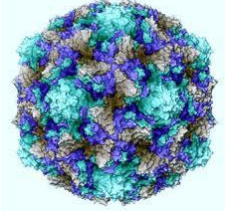


Hücre kültürü:

- BOS'dan yapılan hücre kültürünün duyarlılığı % 50-70
- BOS dışı örneklerde (boğaz sürüntüsü ve dışkı) üreme olması → dolaylı tanı
- BOS'taki virus miktarı 10–1000 TCID50 /ml kadar düşük → geç üreme
- İzole edilen virusun serotiplendirilmesi → nötralizasyon testi

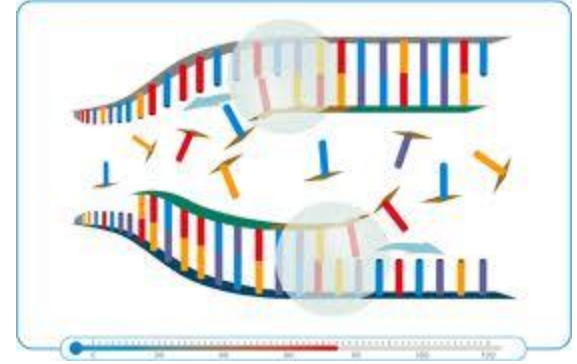


Enterovirus

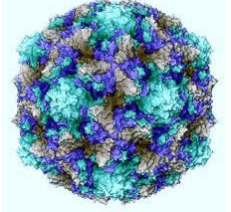


PCR:

- Duyarlılık ve özgüllük >% 90
- Pan-enterovirus nükleik asit saptama testlerinde hedef olarak korunmuş diziler içeren bölgeler (sıklıkla 5'NTR) kullanılmakta
- Moleküler tiplendirme:
kültürde izole edilen virus / direkt hasta örneği



Enterovirus

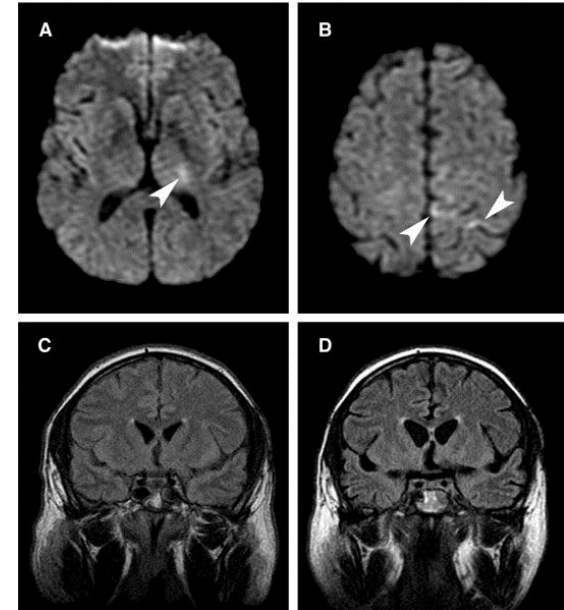


MRG

- Rombonsefalitli hastalarda beyin sapında öz tegmentumda lokalize yüksek yoğunluklu lezyonlar

Tedavi

- Destekleyici tedavi



OLGU 2

Olgu 2

- 44 yaşında erkek hasta
- İki gündür devam eden ateş, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ve jeneralize nöbet nedeniyle başvuruyor.
- Çocukluğundan itibaren parsiyel epilepsi nedeniyle antiepileptik kullanıyor ve uzun süredir nöbetsiz

Olgu 2

- Somnolans +, kooperasyonu ve oryantasyonu kısıtlı, konuşması dizartrik
- Ense sertliği +, fokal bir nörolojik bulgusu \emptyset
- Ateş 38°C

Olgu 2

- Rutin biyokimya: lökositoz (11.200/ mm³) ve CRP yüksekliği (20.6 mg/L)
- LP' de: BOS berrak, 1-2 lökosit, 15-20 eritrosit
Glukoz 108 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri 159 mg/dL)
ve protein 44 mg/dL

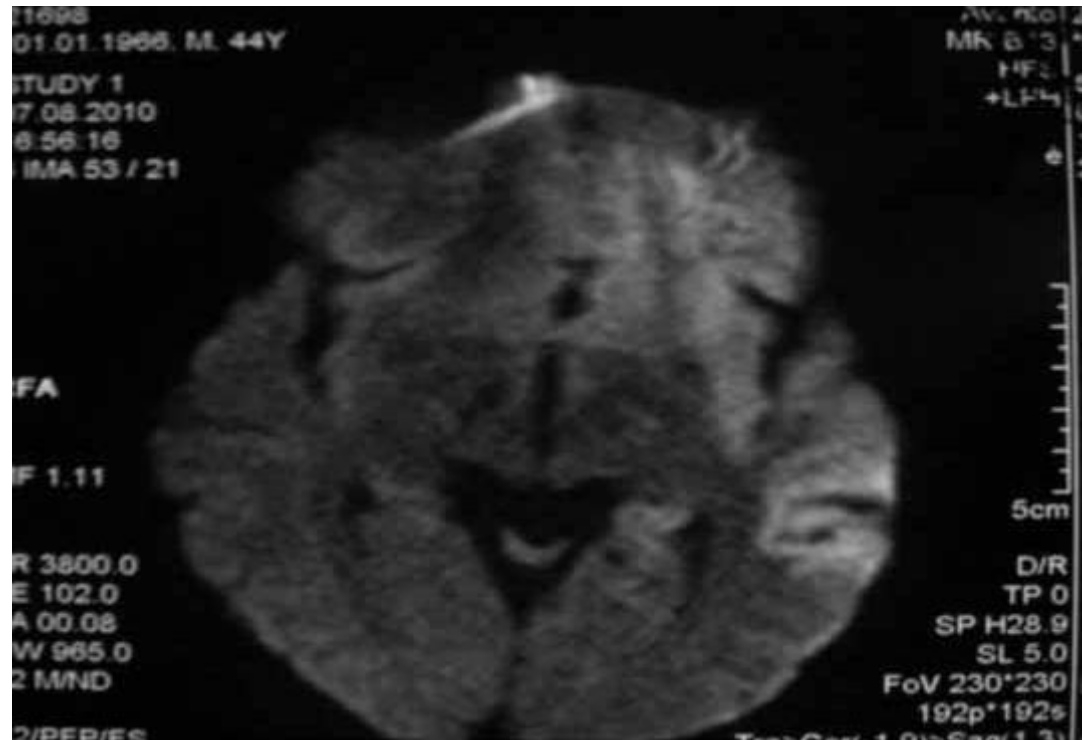


Olgu 2

- Kültürde üreme ∅
- Sitolojik incelemede atipik ve malign hücre ∅
- Serum ve BOS: HSV1 -2 IgM
EBV IgM
CMV Ig M
VZS IgM
Borrellia burgdorferi IgM antikorları (-)
- Serum: VDRL-TPHA, Brucella aglutinasyonu, anti-HIV (-)

Olgu 2

- Kranial MR'da:
sol temporal lob
anteriorunda
hiperintensite+

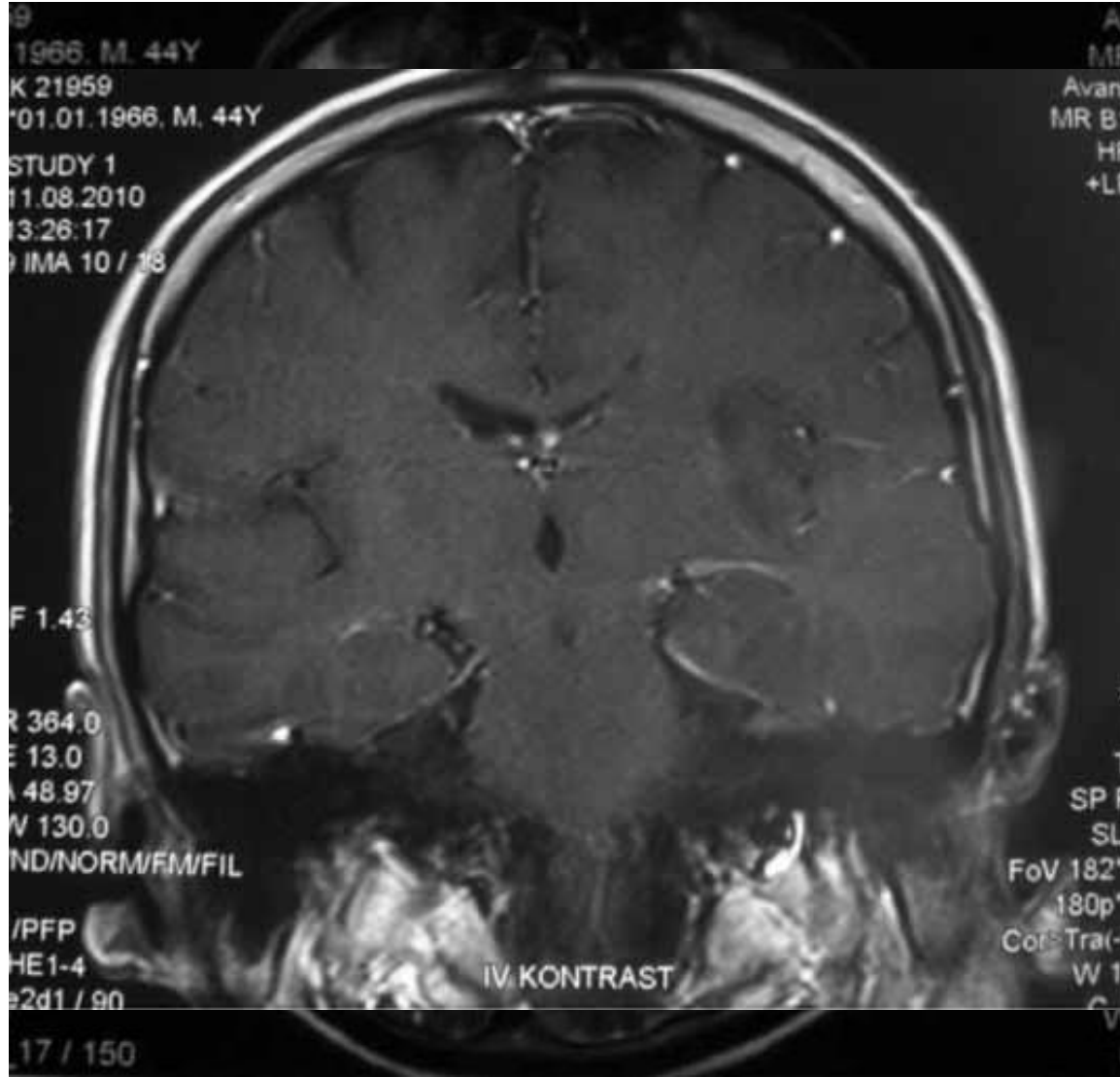


Olgu 2

- Aynı gün içinde birkaç kez kompleks parsiyel nöbetleri +
- EEG: yaygın teta ve delta aktivitesi +
- Antibiyotik, antiepileptik ve antiödem tedavi başlanıyor.
- 2. gün tekrarlanan BOS incelemesinde protein artmış (79 mg/dL), **HSV1-2 PCR negatif**

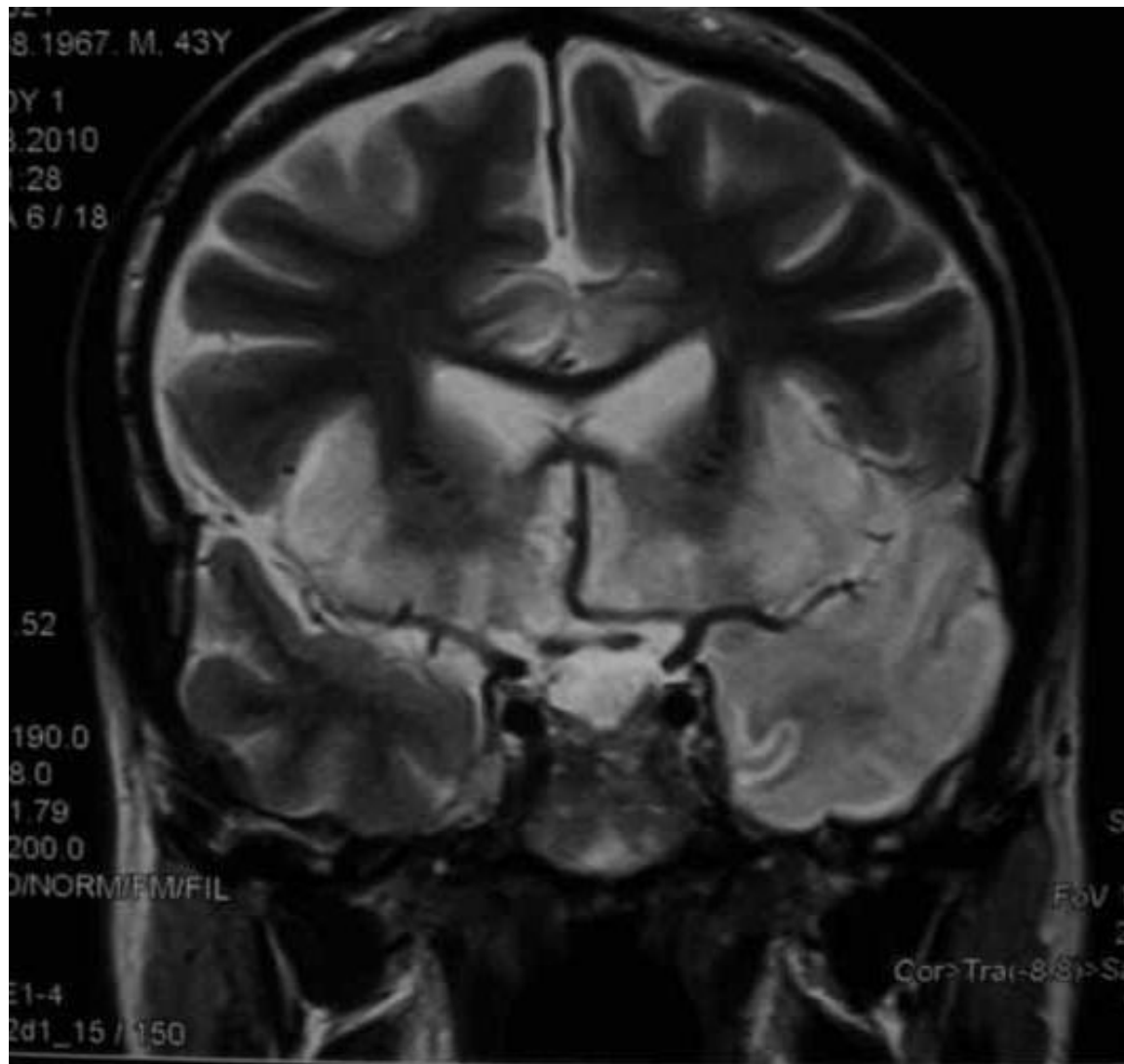
Olgu 2

- Klinik bulgular ve radyolojik bulgular herpes ensefaliti
→ intravenoz asiklovir tedavisi
- 5. gün kontrastlı MR'da lezyonların bilateral olarak yayıldığı, hafif kontrast tuttuğu ve ödemli olduğu +



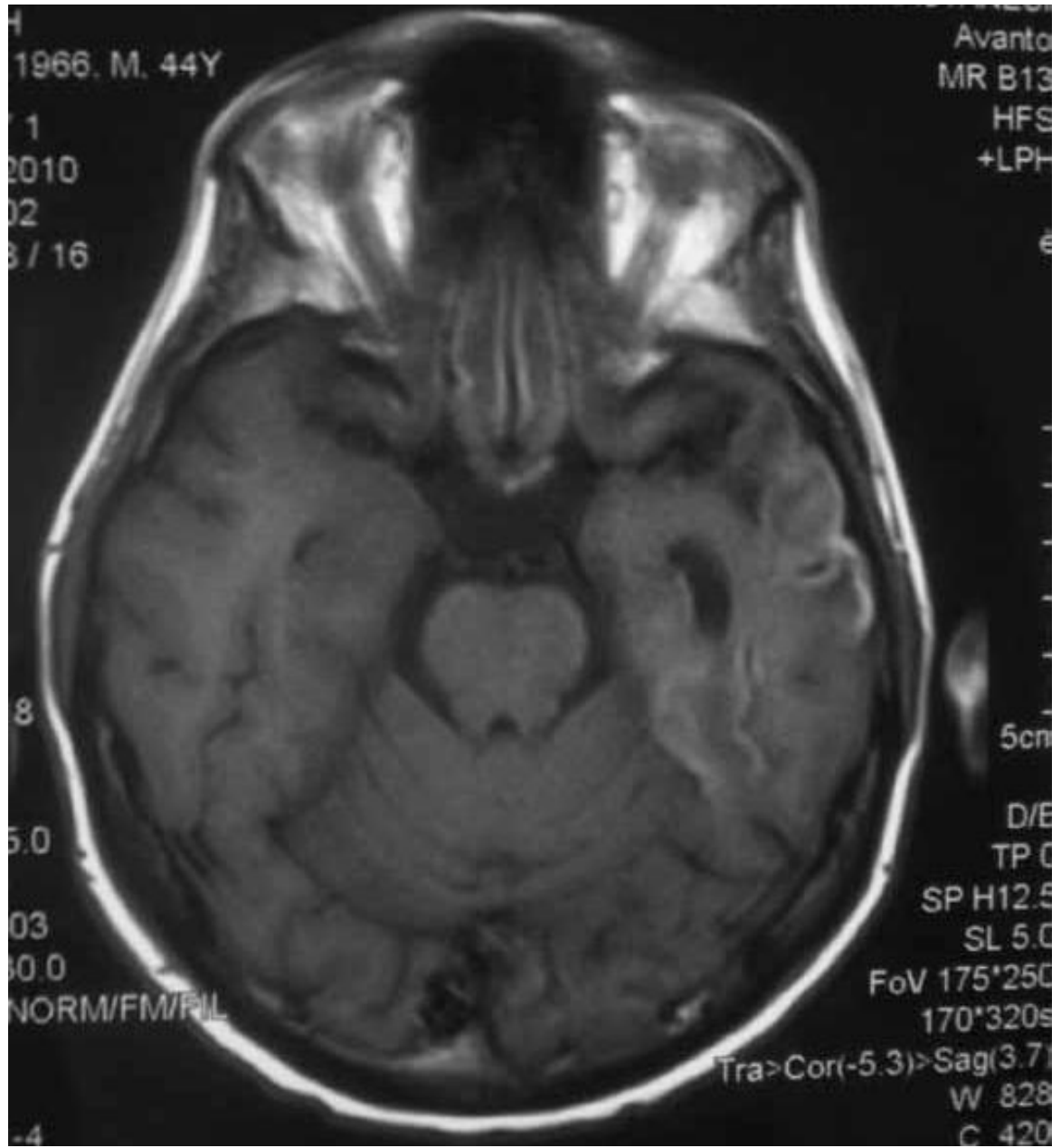
Olgu 2

- 7. günde yüksek ateşi ve nöbetleri kontrol altına alınıyor, bilinç açılıyor.
- Kooperasyon ve oryantasyonu tam
- Nörolojik muayenesi normal
- 17. gün çekilen kontrastlı MR'da lezyonlarda ve ödemde regresyon, kortekste hemoraji +



Olgu 2

- Asiklovir tedavisi 21 güne tamamlanarak kesiliyor.
- Erken dönemde ve 1 ayda tekrarlanan serum ve BOS HSV1-2 IgM-IgG (-)
- 1. ayda yapılan MR'da sol temporalde volum kaybı



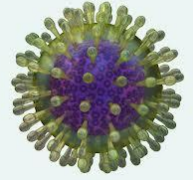
1966. M. 44Y
1
2010
02
3 / 16

Avanto
MR B13
HFS
+LPH

8
5.0
03
30.0
NORM/FM/FIL

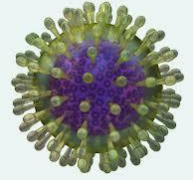
5cm
D/E
TP 0
SP H12.5
SL 5.0
FoV 175*250
170*320s
Tra>Cor(-5.3)>Sag(3.7)
W 828
C 420

Herpesviruslar



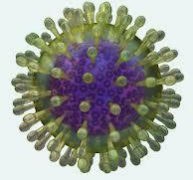
- Neonatal dönem dışında, sporadik fatal ensefalitin en sık nedeni → HSV-1
- Antiviral tedavi yapılmazsa mortalite >% 70
- HSV-1 → ensefalit HSV-2 → aseptik menenjit
- Viral ensefalitlerin %10-20'si
Viral menenjitlerin %2-3'ü

Herpesviruslar



- Mevsimsel değişkenlik \emptyset , her yaşı ve cinste +
- Enfekte aerosoller ve tükürük ile yayılım
- Erişkinlerin % 70-90'ında viral antikorlar +
- HSVE'nin erken semptom ve bulguları genellikle nonspesifik

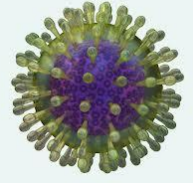
Herpesviruslar



- Bilinç deęişiklięi (%96)
- Yüksek ateş (%89)
- Baş ağrısı (%78)
- Kişilik değişiklikleri (%61)
- Epileptik nöbetler (%38)

- Disfazi (%51)
- Hemiparezi (%36)
- Papil ödemi (%14)
- Meningeal irritasyon bulguları belirgin Ø

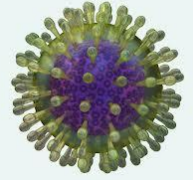
Herpesviruslar



- İmmünosüpresyon → kraniyal sinirlerdeki latent HSV enfeksiyonlarının reaktivasyon riskini ↑
- Yenidoğan ensefalitlerinin çoğu → HSV tip 2
- Primer maternal enfeksiyonda risk %30-50
rekürren enfeksiyonda < % 3



Herpesviruslar

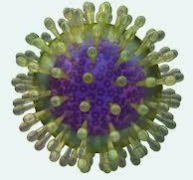


Tanı

- Klinik bulgular eşliğinde
 - MR
 - EEG
 - BOS incelemesi



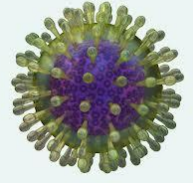
Herpesviruslar



MR

- Fokal nekrotik tutulum, medial temporal ve/veya inferior frontal lobda
- MR'da gözlenen kraniyal tutulumun şiddeti klinik bulguların şiddeti ile uyumlu

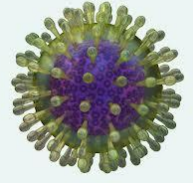
Herpesviruslar



EEG

- Periyodik, art arda gelen yavaş ve keskin dalga kompleksleri
- 2/3'ünde unilateral
- Hastalığın 2.-15. günleri arasında

Herpesviruslar

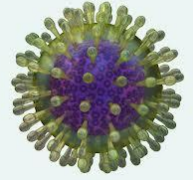


BOS incelemesi

- artmış basınç,
- 10-2000/mm³ hücre sayısı
- lenfositler pleositoz
- protein konsantrasyonunda artış
- normal veya hafif düşük glukoz konsantrasyonları
- ksantokromi
- erken hemorajik ensefalit → **eritrosit**



Herpesviruslar



Virus kültürü

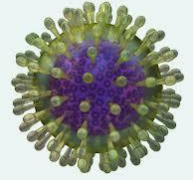
- BOS'da başarısı <% 5

BOS'ta HSV antikorlarının saptanması

- Duyarlılığı ve özgüllüğü düşük
- İntratekal özgül ab pozitifliği 10-12. günde başlamakta, 20. günde tepe noktasına ulaşarak yıllarca devam edebilmekte



Herpesviruslar



PCR

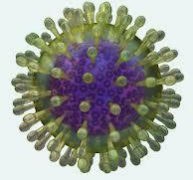
- BOS alımının zamanlaması!!



- BOS'un erken dönem (ilk 48-72 saat) veya tedavi sonrası geç dönem alınması → PCR (-)
- İlk 2 haftada BOS'da PCR ile nükleik asidin, geç dönemde (10. günden sonra) ise intratekal antikorların saptanması



Herpesviruslar

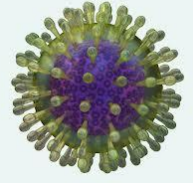


PCR

- BOS pozitiflik oranları
 - ilk 10 gün içinde % 100
 - 11-20. günlerde % 30
 - 21-40. günlerde ise % 19
- Duyarlılık ve özgüllük > % 95
- HSV 1 ve 2 → benzer tablolar oluşturabilmeleri nedeniyle birlikte aranmalı

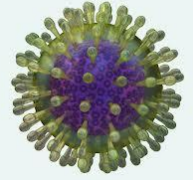


Herpesviruslar



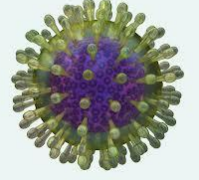
- Tanıda PCR kullanımı ile,
 - HSV-1/2'nin beyin sapı ensefaliti, miyelit, Bell paralizisi, multifokal / diffüz ensefalit yapabildiği
 - HSV-2'nin, benign karakterli Mollaret menenjitinin en sık nedeni olduğu +
- HSV-2
 - primer genital infeksiyon sırasında SSS tutulumu
 - genital lezyonu olmayan bireylerde de menenjit

Herpesviruslar



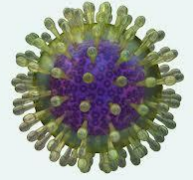
- HSV ensefalitlerinin 1/5'de kliniğin hafif ve yavaş gidişli → bağışık sistem sorunu (kortikosteroid kullanımı, HIV infeksiyonu) bulunan hastalarda
- Bağışık sistemi baskılanmış bireylerde, özellikle düşük miktarlarda HSV DNA varlığı ????
- Viral DNA kantitasyonu tanıda yol gösterici!!

Herpesviruslar



- Kantitatif testler tedavi başarısının izleminde de +
- Tedaviye karşın HSV DNA pozitifliğinin devam etmesi
→ kötü prognozla ilişkili

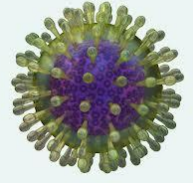
Herpesviruslar



BOS HSV DNA yalancı negatif:

- Semptomların erken döneminde örneğin alınması
- Antiviral tedavinin 5. gününden sonra örneğin alınması
- PCR inhibitör varlığı (Hb vb)
- Örneğin geç çalışılması
- Seçilen yöntemin saptama sınırının yüksek olması

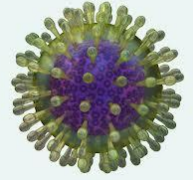
Herpesviruslar



Beyin biyopsisi

- Duyarlılık %96, Özgüllük % 100
- BOS anomalilerinin atipik, BOS PCR ve antikor testlerinin negatif olduğu, ayrıca MR ile EEG bulgularının nonspesifik olduğu durumlar dışında endike değil!!

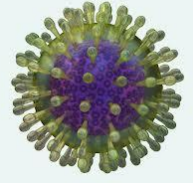
Herpesviruslar



Tedavi

- Erken tedavi zorunlu
- 14-21 gün boyunca her 8 saatte bir 10-15 mg/kg asiklovir
- %70 olan mortalite oranı % 20-30'a ↓

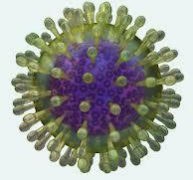
Herpesviruslar



Tedavi başarısında olumlu faktörler

- yaşının < 30 olması,
- başlangıçtaki bilinç durumu (Glaskow skoru > 10)
- asiklovir tedavisi öncesinde hastalığın süresi (< 4 gün)

Herpesviruslar



HSV'de asiklovire karşı direnç

- organ transplantasyonu yapılan olgular
- HIV ile infekte olgulardaki ensefalitlerde
- Foscarnet
(10-42 gün süre ile 8 saatte bir 40 mg/kg)



**What is the difference
between true love and
herpes?**

Herpes

★ Yunanca “erpein”

★ İngilizce “to creep” veya “creeping”

★ Türkçe “sürünmek” veya “sürünen”



Herpes lasts forever!
Herpes is a Love for
Life!

OLGU 3

Olgu 3

- 76 yaşında erkek hasta
- Bilinç bulanıklığı, genel durum bozukluğu ve altı gündür devam eden **yüksek ateş** ile acil servise başvuruyor.
- Kooperasyon ve oryantasyon \emptyset
- Meninks irritasyon bulguları (-), derin tendon refleksleri dört yanlı hipoaktif
- Tüm vücudunda şiddetli tremor +

Olgu 3

- FM'de solunum, KV, GI ve GÜS enfeksiyonuna ait bulgu \emptyset
- Lökositoz (17.500/ μ L; %88.9 PNL), üre (30 mg/dl), kreatinin (1.6 mg/dl), AST (140 U/L), ALT (45 U/L), LDH (426 U/L) ve CRP (24 mg/L) düzeyleri \uparrow
- Proteinüri (250 mg/dl) ve hematüri (25 eritrosit/saha) +
- Özgeçmişinde romatoid artrit, HT, hiperlipidemi, KOAH, atriyal fibrilasyon ve esansiyel tremor +

Olgu 3

- BT'de diffüz serebral ve serebellar atrofi, bilateral periventriküler beyaz cevherde mikroanjiyopatik iskemik gliotik değişiklikler, sağda kapsüla eksternada milimetrik çaplı laküner enfarkt alanı +
- Kan ve idrar kültürleri alınıp ampirik seftriakson tedavisi başlanıyor.
- Yatışının 24. saatinde genel durumu bozulan, bilinci tamamen kapanan, kardiyak enzimleri yükselen hasta YBÜ'ne alınıyor.

Olgu 3

- Akut bakteriyel menenjit → vankomisin ve ampisilin
- Tremorları → epilepsiye bağlı → antiepileptik
- BOS: 40 hücre/mm³ protein 123.9 mg/dl
glukoz 54 mg/dl kan şekeri 97 mg/dl
- Gram ve aside dirençli boyamada mo ∅
- Viral ensefalit ön tanısıyla → asiklovir (3 x 10 mg/kg/g)

Olgu 3

- Son 15 gündür İzmir'in Dikili ilçesinde tatilde olduğu ve son altı gündür rahatsızlandığı öğreniliyor.
- Sivrisinek ısırığı öyküsü ∅
- BNV ensefaliti ön tanısı ile tatarcık humması, kene kaynaklı ensefalit ve BNV tetkikleri
- BOS kültüründe üreme ∅, BOS'ta HSV tip 1 ve tip 2 PCR (-) → antibakteriyel ve antiviral tedavi kesiliyor.

Olgu 3

- YBÜ'nde akut böbrek yetmezliđi, kalp yetmezliđi, akut GIS kanama gelişen hastaya destek tedavi
- 9. günde BNV test sonucunun pozitif olduğu öğrenilen hasta aynı gün eks oluyor.

Batı Nil Virusu



- Kan-beyin bariyerini geçen nörotropik bir flavivirus
- Kuş-sivrisinek-kuş döngüsü sırasında, sivrisineklerden insanlara geçiş
- %1'inden ↓ → ciddi nroinvaziv hastalık
- %55-60'ında ensefalit → %20'sinde lm

Batı Nil Virusu



- Yüksek ateş
- Bilinç ve kişilik değişiklikleri
- Oryantasyon bozukluğu
- Fokal nörolojik bulgular (nöbet, dizartri, tremor, ataksi, parkinsonizm, istem dışı hareketler gibi)

Batı Nil Virusu



- Meninks irritasyon bulguları nadir
- Nadiren miyokardit
kardiyak problemler
nefrit
pulmoner yetmezlik
koagülopati
↓
hemorajik ateş

Batı Nil Virusu



Tanı

Serum veya BOS'da özgül IgM antikorlarının saptanması
(Flaviviruslar arasındaki antijenik benzerlik!!)

- Hastalığın ilk 4 gününde → **%75**
7-8. günlerde → **%100** pozitif
- Pozitif sonuç → nötralizasyon testi ile doğrulanmalı
- IgM ilk haftada (-) → konvalesan dönemde tekrar
- IgM pozitifliği → bazı olgularda aylarca

Batı Nil Virusu



Tanı

PCR

- Virus, BOS ve serumda kısa süre kalmakta
- New York salgınında, BOS örneklerinin %55'inde, serum örneklerinin ise %14'ünde +

Virus kültürü ve antijen arama testleri

- Duyarlılığı düşük

Eve götürülecek mesaj

- Akut menenjit ve ensefalitin en sık saptanan etkeni viruslar
- Viral etkenleri belirlemedeki başarı % 20-30'lardan, günümüzde %50-70'lere ↑
- Klinik belirtiler genellikle inflamasyonun yeri ile ilişkili, etkene özgül değil
- BOS' taki biyokimyasal - sitolojik bulgular, viral etiyoolojiyi öngörmede yardımcı, ancak etkenin belirlenmesinde yetersiz

Eve götürülecek mesaj

Virus kültürü:

- Duyarlılığı düşük!
- Enteroviruslara bağlı menenjit, BOS'ta virus kültürünün en başarılı olduğu infeksiyon

Viral antikörlerin saptanması

- Diğer yöntemlerin yetersiz kaldığı veya virusun BOS'tan silindiği dönemlerde (ilk bir-iki haftadan sonra) tanı koydurucu

Viral nükleik asidlerin saptanması

- HSV ve CMV ensefaliti ile enteroviral menenjit için BOS'da PCR önerilen tanı yöntemi