

KUTEP 2019

Klimik Derneđi Uygulamalı
Teorik Eđitim Programı

KLİMİK DERNEğİ OKULU (KİDOK)

TEORİK EğİTİM:
07-10 Ekim 2019
The Ankara Hotel

MİKROBİYOLOJİ PRATİğİ:
11 Ekim 2019
Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi

OLGULARLA KRONİK MENENJİTLER

Prof. Dr. Necla TÜLEK

Atılım Üniversitesi Tıp Fakóltesi

8 Ekim 2019, Ankara



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEğİ

Öğrenim Hedefleri

- Akut ve kronik menenjit tanımı
- Menenjitlerin önemi
- Klinik yaklaşım
- Laboratuvar yaklaşımı
- Ayırıcı tanı
- Tedavi yönetimi
- Korunma

Subakut/Kronik menenjit

- Semptom süresi bir aydan fazla
- Semptomlar subakut
- BOS'ta meningeal inflamasyon bulguları ile karakterize
- Birkaç hafta veya ay içinde gelişir
- Baş ağrısı, ateş, ense sertliği, şuurda değişme belirtileri
- Fokal nörolojik bulgular daha sık
- Spesifik tedavi gerektirir
- Tanı zordur

Kronik Menenjit Etiyoloji

İnfeksiyöz

- Bakteriler
- Virüsler
- Funguslar
- Parazitler

İnflamatuvar

- Sarkoidoz
- SLE
- Wegener
- Behçet Hastalığı
- Fabry hastalığı
- SSS vaskülitleri
- Vogt-Koyanagi Harada hastalığı

Malignansi

- Diffuz gliomatoz
- Metastazlar
- Lenfamatöz menenjit

Diğer nedenler

- Kimyasal ya da ilaçla indüklenen menenjit
- İdiopatik

Kronik Menenjit İnfeksiyöz Etkenler

Bakteriler

- *Mycobacterium tuberculosis*
- *Brucella spp*
- *Treponema pallidum*
- *Borrelia burgdorferi*
- *Tropheryma whipplei*
- *Actinomyces*
- *Nocardia*

Parazitler

- *Acanthamoeba*
- *Taenia solium* (sistiserkoz)
- *Angiostrongylus cantonensis*

Mantarlar

- *Cryptococcus neoformans*
- *Coccidioides spp*
- *Histoplasma*
- *Candida spp*
- *Sporothrix*
- *Blastomyces*
- *Aspergillus spp*
- Diğer küfler

Virüsler

- Echovirus (meningoensefalit)
- Human immunodeficiency virus
- CMV, EBV, HSV, VZV
- HTLV I ve II
- Cache Valley virus

Kronik Menenjit Diğer Nedenler

- **Beyin cerrahi sonrası**
 - İnfekte BOS şantı
 - Infekte protez materyali
- **Tümörler**
 - Diffüz gliomatosis
 - Metastazlar
 - Lenfamatöz menenjit
- **Diğer nedenler**
 - Sarkoidoz, Wegener hastalığı
 - Vogt-Koyanagi-Harada sendromu
 - Behçet sendromu, Sistemik lupus eritematoz
 - Kimyasal ya da ilaçla indüklenen menenjit
 - Santral sinir sistemi vaskülitleri
 - İdiopatik

Tanı Yaklaşımı

İnfeksiyöz?- Noninfeksiyöz?

- Öykü
- İmmün durumu
- Altta yatan hastalıklar, kullanılan ilaçlar
- Yaşam tarzı
- Etkene yönelik testler



Öykü

- Yaş, süre
- Aile öyküsü
- Seyahat
- Riskli cinsel temas
- İlaç kullanımı, immunosupresyon (TNF- α inhibitörleri?)
- Hayvan teması
- Aşılanma
- Hobiler
- Meslek
- Çiğ süt/süt ürünleri-gıda tüketimi
- Sistemik bulgular; döküntü, oral/genital ülser, artrit, göz, akciğer bulguları

Tanıda İpuçları

PPD pozitifliği/temas/biyolojik ajan	Tüberküloz
ABD, Meksika seyahat	Koksidiomikoz
Kraniyal görüntüleme hipotalamik, optik, hipofiz lezyonları	Sarkoidoz
Üveit/iridis	Sarkoidoz, Behçet, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu
Radikülopati/kraniyal sinir paralizi	Lyme hast.
Süt-süt ürünleri, veteriner, hayvan bakıcılığı	Bruselloz
Periferik 7. sinir paralizi	Sarkoidoz
Tekrarlayan genital ve oral ülserler	Behçet hastalığı
İmmüno-suprese durum	Kriptokok, tüberküloz, toksoplazmoz, endemik mikoz
BOS'ta nötrofilik pleositoz	Nokardiyoz, aktinomikoz, Aspergillus, SLE, kimyasal ya da ilaçla indüklenen menenjit
BOS'ta eozinofilik pleositoz	Lenfoma, sistiserkoz, şistozomiyaz, Angiostrongylus, koksidiomikoz

Klinik Bulgular

Erken bulgular

- Başağrısı, bulantı, bellekte zayıflama, anlama güçlüğü
- Hidrosefali gelişmişse demans

Geç bulgular

- Görmede azalma, çift görme,
- Kraniyal sinir paralizileri,
- Yürüyüşte bozulma
- Konfüzyon.

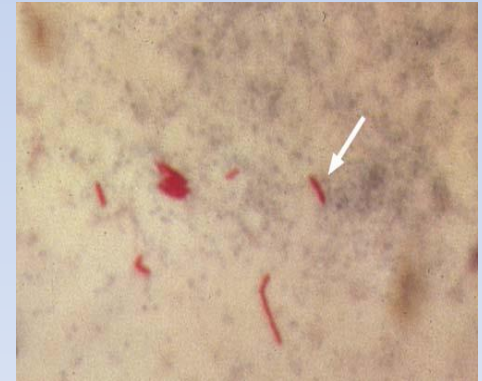
Fizik İnceleme

- **Normal olabilir**
- En sık nörolojik bulgular
 - Yakın ve uzak bellek bozuklukları
 - Konfüzyon, apati
 - Papil ödemi
 - Kraniyal sinir paralizi, özellikle 6. sinir, işitme kaybı
 - Beyin sapında kompresyon varsa
 - Üst motor nöron bulguları, derin tendon reflekslerinde artma, pozitif Babinski's bulgusu, Cheyne-Stokes solunumu
 - İstirahat tremoru, rijidite, azalmış mental keskinlik
- Deri lezyonları: Sarkoidoz, kriptokok, sporotrikoz, coccidioidomycosis, blastomycosis, Lyme hast, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu.
- Lenfadenopati; sarkoidoz, lenfoma, hematogen yayılmış tbc, histoplazmoz.
- **Göz dibi incelemesi;** Behçet sendromu, Vogt-Koyanagi-Harada sendromu, sarkoidoz, tbc, koksidiomikoz veya kriptokokoz. Argyll Robertson pupili; nörosifiliz

Kronik Menenjit Laboratuvar Testleri-1

BOS inceleme

- Hücre sayımı (ayırımı eozinofil dahil),
- Glukoz, protein
 - Glukoz ↓; Fungal ve mikobakteri menenjitlerinde (Sifilizde normal)
 - Glukoz ↓; protein, hücre sayımı N; karsinomatöz menenjit
- Çini mürekkebi boyama, AARB
- Fungal kültür, brucella, tüberküloz, enterovirus, diğer bakteri kültürleri
- Sitopatolojik inceleme
- VDRL
- Kriptokok antijen testi
- *Histoplasma* antigen, *Coccidioides* CF testi
- *Aspergillus* galaktomannan antijen
- Brusella aglütinasyonu
- PCR; Tüberküloz, Whipple hastalığı, enterovirus, toksoplazmoz



Kronik Menenjit Laboratuvar Testleri-2

Serum Testleri

- HIV antikor, HIV-RNA
- VDRL veya antitreponemal antikor testi
- Brusella aglütinasyonu.
- Antikor testleri; *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Toxoplasma*, *Brucella*, Lyme, Tularemi, Sistiserkoz, HTLV
- İdrarda histoplazma antijen testleri

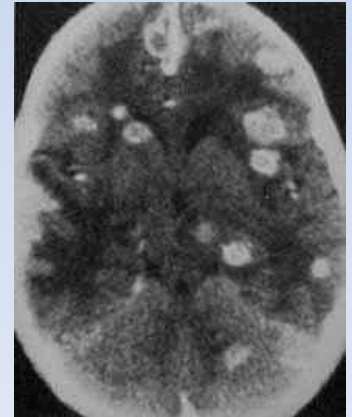
Beyin biyopsisi ; posterior fossa, pterional bölge

Diğer testler: PPD, IGRA, B-D-Glukan, kemikiliği

Kronik Menenjit Görüntüleme

Akciğer grafisi!

- MRG tercih
- Kitle, hidrocefali,
- İntrakraniyal ödem, basınç artışı (optik kılıfta genişleme)
- Parameningeal odak; sinüzit, otit
- Granülom; tüberküloz, kriptokok, histoplazmoz
- Apse; nokardiyoz, blastomikoz
- Halkasal lezyonlar: Tüberkülom, piyojenik apse, histoplazmoz, mukor, nokardiyoz, aspergilloz, nörosistiserkoz, toksoplazmoz, amebik, ekinokokoz
- Tümörler



Kronik Menenjit Görüntülemede Bulgular

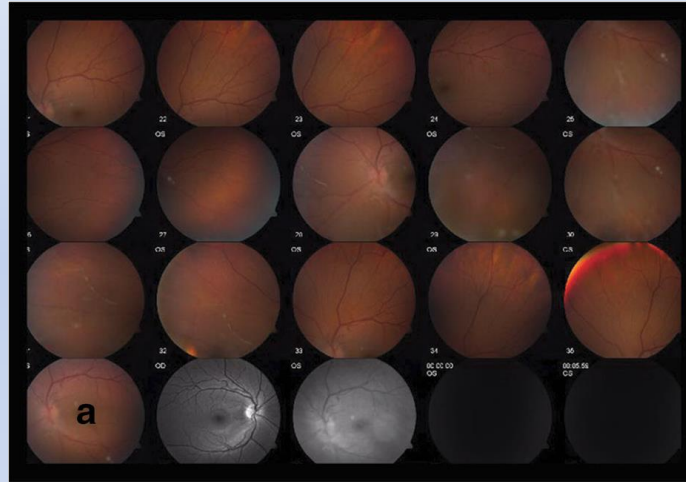
Tipik MRG bulguları: -Leptomeningeal tutulum

Kitle görünümü:

Tbc
Kriptokok
Lenfoma
Tokso plazmoz
Histoplazmoz
Blastomikoz
Geç sifilis

Bazal tutulum

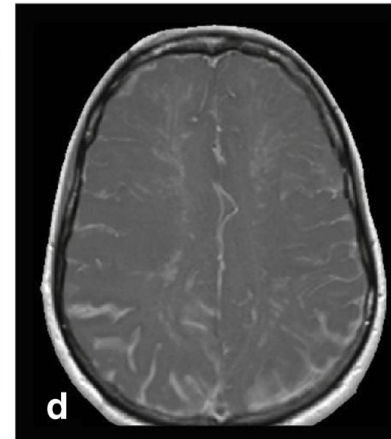
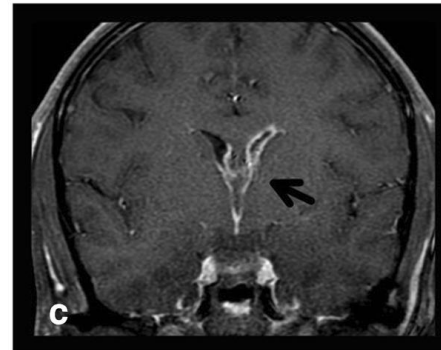
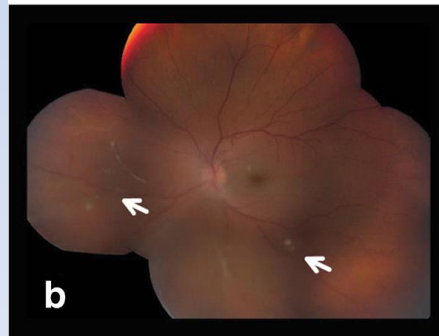
Tbc
Kriptokokkoz
Koksidiomikoz
Listeria



A and B) Fundus photography showing “Pearls on a String” (white arrow) indicative in many cases of Candida endophthalmitis.

C) MRI coronal T1 post contrast with ventricular enhancement (black arrow) consistent with ventriculitis.

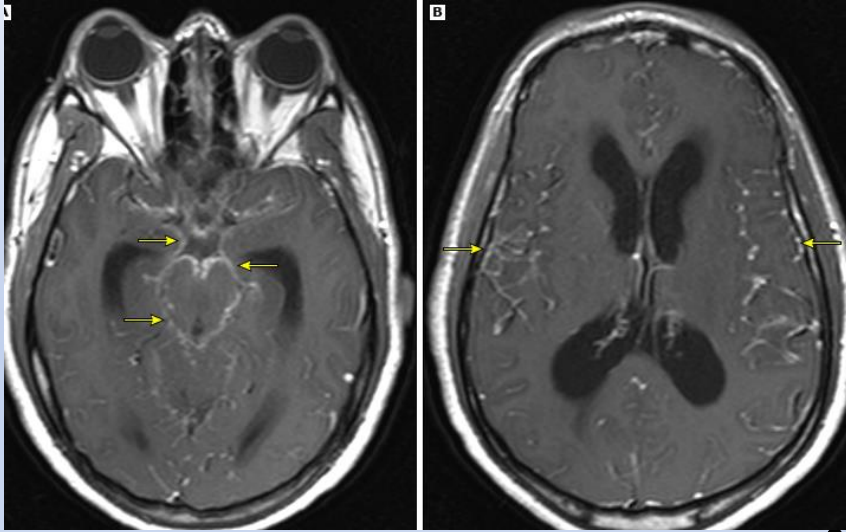
D) MRI axial T1 post contrast demonstrating leptomeningeal enhancement often seen in chronic meningitis.



Leptomeningeal karsinomatöz	Kraniyal sinir tutulumu	BOS sitoloji, flowcytometri
Behçet	Oral-genital ülser, üveit, iridosiklit	HLAB51
SLE	ANA ve tanı kriterleri	ANA,dsDNA
Wegener	Pulmoner nekroz, glomerulonefrit	ANCA
Sarkoidoz	Akciğer, deri, göz, kraniyal sinir tutulumu	Serum ACE
Sjögren	Sjögren, Raynaud	Antikorlar SS-A, SSS-B
İlaçlar	Öykü	

Olgu-1

- 35 Y, E, Irak'li, 4 aydır Türkiye'de yaşıyor,
- İki ay önce başlayan baş ağrısı, halsizlik, iştahsızlık, son bir aydır gece terlemesi
- Beş gün önce yürüyememe
- Özgeçmiş: 4 ay önce travma?
- F.M: Ateş:37,9 ° C
- 6. sinir paralizi, hafif spastik paraparezi
- Tam kan sayımı, ALT, AST ve diğer biyokimya test sonuçları:N
- ESH: 60 mm/saat



Lomber ponksiyon:

Basınç 280 mm H₂O

Berrak

Hücre: 530 / mm³; %70 lenfosit

BOS glukoz 33 mg/dl (EKŞ: 90 mg/dl)

Protein 290 mg/dl;

- Laktat; 32 (10-44 IU/mL)
- Gram boyama: Mikroorganizma görülmedi
- ARB: Negatif



- BOS kültürü negatif
- VDRL: Negatif
- HIV: N
- Toxoplazma IgG ve IgM: Negatif
- Brusella agg:N
- Sitoloji:N
- Kriptokok: N
- Tbc PCR:P



SSS Tüberkülozu

- Tüberküloz menenjit
- İntrakraniyal tüberküлома
- Spinal tüberküloz araknoiditi
- Primer
- Geç aktive olan

Tüberküloz Menenjit

- Tahmini yıllık 100000 olgu
- <5 yaş altında daha fazla
- Ekstrapulmoner tüberkülozların: %6'sı
- Tüberküloz olgularının %1'i
- BCG aşısı korunmada: % 73 etkili
- Olgu fatalite hızı %15-40
- HIV koinfeksiyonunda daha fazla
 - Mortalite daha fazla
 - Dirençli tüberkülozda mortalite %100

Tüberküloz Menenjit

- 1 – Prodromal evre; düşük düzeyde ateş, halsizlik, baş ağrısı
- 2 – Menenjitik evre; meningismus, letarji, konfüzyon, kraniyal sinir paralizileri (6. sinir), hemiparezi (%10) (GCS:10-15)
- 3 – Paralitik evre; stupor, koma, nöbet, hemiparezi (GCS $\leq$ 10)

Hastaların 1/3'ünde miliyer tbc, koroidal tbc

Hastaların 1/2'sinde akciğer bulguları

BOS: lenfosit artışlı pleosistoz, protein $\uparrow$, glukoz $\downarrow$, fibrin ağı(+),
Lenfositten nötrofil döminansına geçiş olabilir (HIV+lerde)

Tüberküloz Menenjit Evrelendirme

Evre I: Fokal nörolojik bulgu ve hidrocefali yok.

Evre II: Letarji, konfüzyon, hafif fokal belirtiler (Kraniyal sinir paralizi, hemi parezi).

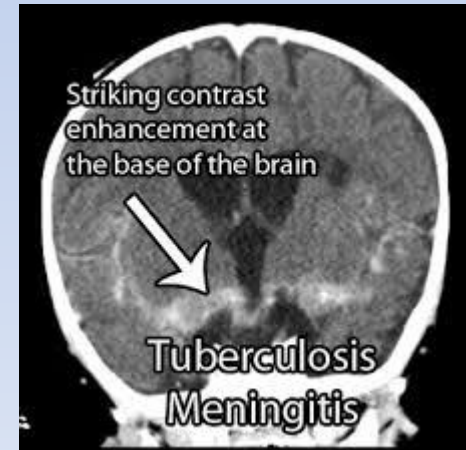
Evre III: Deliriyum, stupor, koma, nöbetler, multipl kraniyal sinir paralizi, hemipleji.

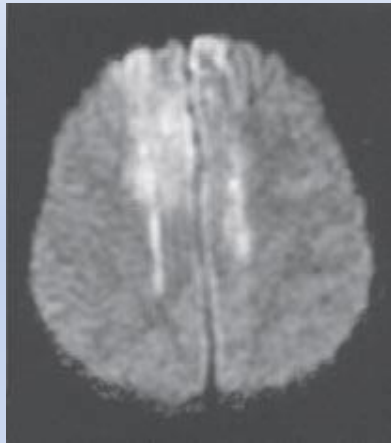
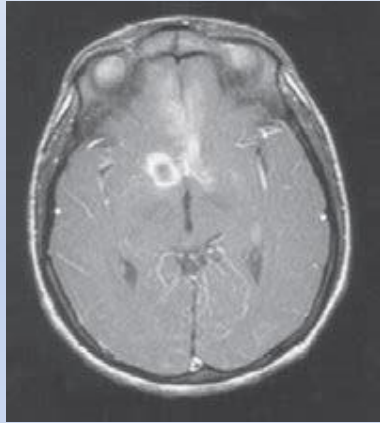
Tüberküloz Menenjitte Tanı

- Ziehl–Neelsen boyama (%10-80) En az 10-15 ml
- Kültür (sıvı besi yeri daha kısa) ~%50
- Moleküler testler
 - GeneXpert MTB/ RIFultraassay (ikinci kuşak %95 duyarlılıkta, DSÖ öneriyor)
- Lipoarabinomannan (lateral flow assay) duyarlık?
- IFN- γ salınım testi (BOS) (%77-78 duyarlık, %61-88 özgüllük)
- Adenozin de aminaz 1-4 U; duyarlık %93, özgüllük<%80,
 - ADA>8 U duyarlık <%59, özgüllük>%96
- Akciğer grafisi %50 normal

Tüberküloz Menenjit Görüntüleme

- Erken dönemde CT'de %30 N, MRG: %15 :N
- Bazal tutulum önemli ama duyarlılığı düşük
 - HIV ko-infekte olanlarda daha az görülür
- İnfarkt (periventriküler) ve hidrocefali: Nonspesifik
- Spinal cord tutulumu: %50
- Akciğer grafisinde %50 bulgu.





Tedavi Yaklaşımı

Tüberküloz tedavisi güçlü kuşku oluşunca başlanılır

- Endemik bölge
- Tüberkülozlu hasta ile temas
- Daha önce PPD pozitifliği
- Açıklanamayan yüksek ateş ve bilinç bulanıklığı

Skorlama Sistemleri

- Klinik bulgular > 5 gün
- BOS:
 - Hücre < 1000 (lenfosit ağırlıklı)
 - Protein > 100 mg/dl
 - BOS glukoz/Serum glukoz $< 0,5$

klirik değerdendirmeleri yeterli değil

Tüberküloz Menenjit Tedavisi

- Erken tedavi, çoğu kez ampirik
- 2 ay dörtlü kombinasyon
 - (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol veya streptomisin)
- İdame: ikili kombinasyon
 - (izoniazid, rifampisin) ile 12 aya tamamlanması önerilmektedir.
Gerekirse uzatılır

İlk Tercih İlaçlar

İlaç	DSÖ önerisi- erişkin	Süre	BOS'a geçiş	Yan etki
Rifampisin	10 mg/kg (8–12 mg/kg); max. 600 mg	12 ay	%10-20	Hepatotoksisite, turuncu idrar, ilaç etkileşimi
Isoniazid	5mg/kg (4–6 mg/kg); max. 300 mg	12 ay	%80-90	Hepatotoksisite, periferal nöropati, lupus- benzeri sendrom, konfüzyon,nöbet
Pyrazinamide	25 mg/kg (20–30 mg/kg)	İlk 2 ay	%90-100	Hepatotoksisite, arthralji, gut
Ethambutol	15 mg/kg (15–20 mg/kg)	İlk 2 ay	%20-30	Doz ilişkili retrobulbar nörit
Streptomycin*	15 mg/kg (12–18 mg/kg); max. 1 g	İlk 2 ay	%10-20	Nefrotoksisite, ototoksisite

Tüberküloz Menenjit-İkinci Seçenek İlaçlar

İlaç	BOS'a geçiş	
Levofloksasin	%70-80	Tedavi süresince
Moksifloksasin	%70-80	Tedavi süresince
Amikasin	%10-20	Yoğun fazda
kanamisin	%10-20	Yoğun fazda
Kapreomisin	% bilinmiyor	Yoğun fazda
Ethionamid veya prothionamid	%80-90	Tedavi süresince
Sikloserin	%80-90	Tedavi süresince
Linezolid	%10-70	Tedavi süresince

Corticosteroids for managing tuberculous meningitis (Review)

Outcomes	Illustrative comparative risks (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (trials)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk*	Corresponding risk			
	Control	Corticosteroid			
Follow-up to 2 to 24 months					
Death	41 per 100				
Disabling neurological deficit	8 per 100				
Follow-up to 5 years					
Death	47 per 100	44 per 100 (37 to 53)	RR 0.93 (0.78 to 1.12)	244 (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ moderate
Disabling neurological deficit	15 per 100	14 per 100 (7 to 25)	RR 0.91 (0.49 to 1.69)	244 (1 trial)	⊕⊕⊕⊕ ^{10,11,12} very low

Kortikosteroidler HIV- çocuk ve erişkinlerde dörtte bir oranında ilk 2 ay-2 yıl içinde ölümü azaltıyor. Beyin hasarı olanlarda nörolojik sekeller üzerine etkisi gösterilmemiş

Kortikosteroidler HIV- çocuk ve erişkinlerde dörtte bir oranında ilk 2 ay-2 yıl içinde ölümü azaltıyor. Beyin hasarı olanlarda nörolojik sekeller üzerine etkisi gösterilmemiş

*The assumed risk is from the median control group risk across studies. The corresponding risk (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio; TB: tuberculosis.

Corticosteroids for managing tuberculous meningitis.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 4. Art. No.: CD002244.

DOI: 10.1002/14651858.CD002244.pub4.

Yardımcı Tedaviler

- **Kortikosteroid**

intrakraniyal basınç artışı,

beyin ödemi,

akut ensefalit

fokal nörolojik bozukluklar,

hidrosefali,

infarktlar,

spinal blok

evrelerde-semptomlarda ilerleme

yoğun baziller tutulum

intraserebral tüberküлом

- Erişkinlerde prednizolon 60 mg/gün, doz azaltılarak 4-8 hafta
- **IRIS için dikkat ! HIV-'lerde de görülebilir**
- İnfarktlar için aspirin?
- Destek tedavi: Sıvı-elektrolit, perfüzyon, kafa içi basınç kontrolü
- Hidrosefali: Diüretik, tekrarlayan LP,gerekirse şant

Olgu-2

- 57 Y, E,
- Evinde bilinç bulanık bulunup getirilmiş.
- Nöroloji Kliniğinde
- Pseudobulbar etki
- Ağır demans
- “Frontal release” belirtileri
- Posterior tutulum myelopati
- Bir hafta sonra ailesi geliyor: Yıllar içinde ilerleyen demans ve sosyal yaşamdan çekilme.
- MRG: Genel atrofi
- BOS: Lökosit 10/mm³ , protein 86 mg/dl, glukoz N.

Olgu-2 Laboratuvar Test Sonuçları

- Gram boyama:N
- AARB: N
- Kriptokok antijen testi: N
- Bakteri, fungal kültür:N
- Mikobakteri kültürü, PCR:N
- Serumda: HIV:N
- ANA, ANCA, SSA/ SSB, N-Metil-D-Aspartik asit reseptör antikorları :N



- FTA-ABS, treponema pallidum antikorları: Reaktif
- BOS: VDRL : 1/16
- Tanı: Tersiyer nörosifilis

Serum RPR: 1/64

Sifilis

Erken sifilis

- **Primer sifilis**
- **Sekonder sifilis:** Ateş, döküntü, hepatit, condylomata, alopesi, aseptik menenjit, kraniyal sinir paralizileri (VII, VIII), meningovasküler Sy (%25)
- **Erken latent** (sadece testler pozitif) ilk yılda

Geç sifilis

- **Tersiyer sifilis (%10)**
 - Kardiyovasküler, deri, kemik organlarda gomlar, granülamatöz, menenjit, kraniyal sinir disfonksiyonu, meningovasküler Sy (inme, miyelit), parankimatöz Sy (genel parestezi, tabes dorsalis)
- **Geç latent sifilis:** Bir yıl sonra

Nörosifilis

Erken nörosifilis

- Asemptomatik nörosifilis
 - İlk 2 yılda
 - BOS hücre<100, protein<100, VDRL +
- Semptomatik menenjit
 - Genelde ilk yıl
 - Menenjit bulguları
 - Uveit, vitreit, retinit..
 - Kraniyal nöropati
 - Sifilitik gum
 - Nadiren spinal kord tutulumu
 - BOS hücre 200-400, protein 100-200, VDRL:P
- Meningovasküler hastalık (daha silik BOS bulguları): endarteritis, inme
- Oküler/otolojik sifilis

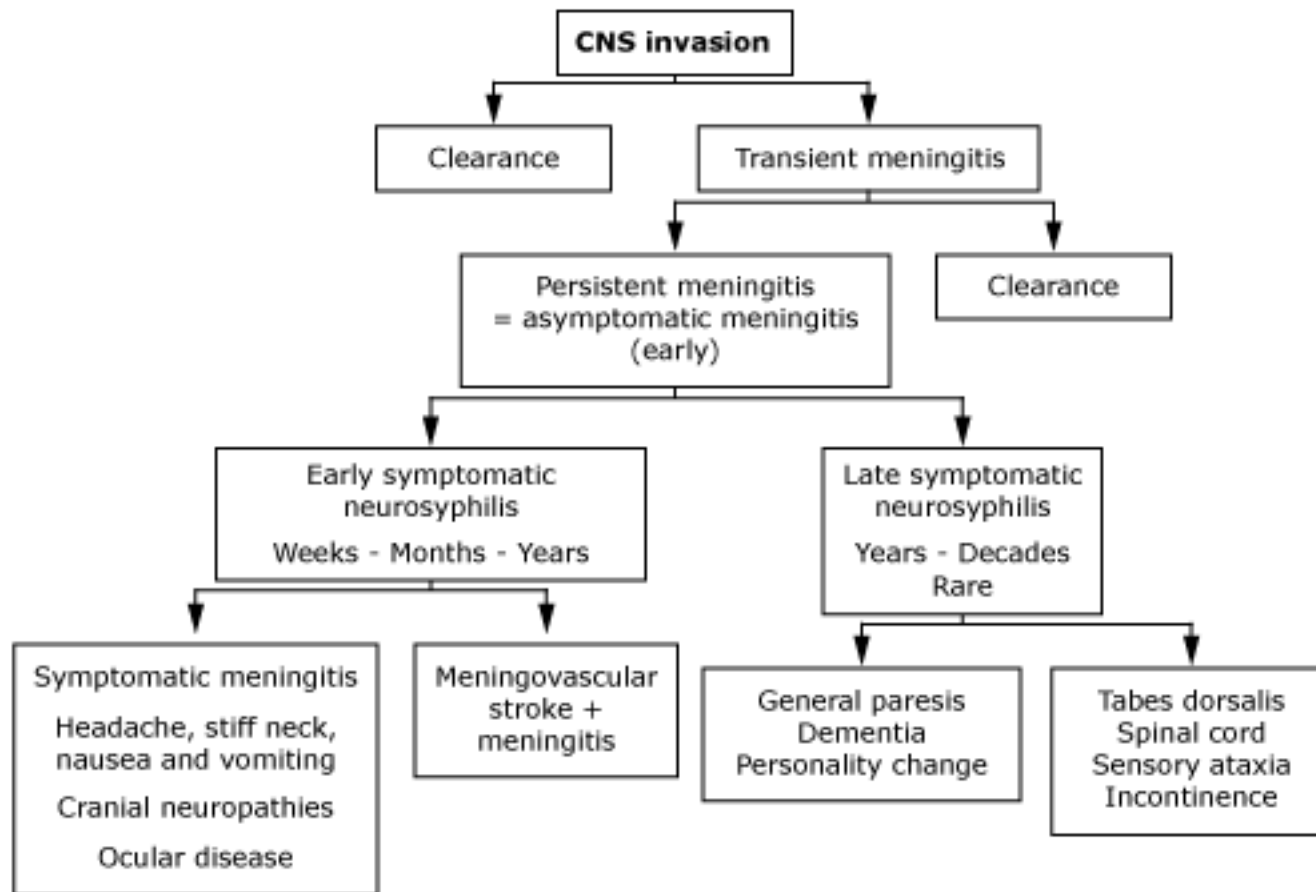
Geç nörosifilis

- Genel parezi-Demans
 - Başlangıç unutkanlık, kişilik değişimi
 - İlerleyici
 - 10-25 yılda
 - BOS: hücre; 25-75, protein 50-100
 - VDRL: P
- Tabes dorsalis
 - Spinal kord posterior kolum ve dorsal kök tutulumu
 - Ataksi, bıçak saplanır ağrı
 - Argyll-Robertson pupil
 - BOS: N veya silik bulgular, VDRL ¼ ünde negatif

Sifilitik Parezi

- *Personality*
- Affect
- Reflexes (hyperactive)
- Eye (eg, Argyll Robertson pupils)
- Sensorium (eg, illusions, delusions, hallucinations)
- Intellect (eg, decreased recent memory, orientation, calculations, judgment, insight)
- Speech

Natural history of neurosyphilis



CNS: central nervous system.

Courtesy of Christina M. Marra, MD.

UpToDate®

Nörosifilis

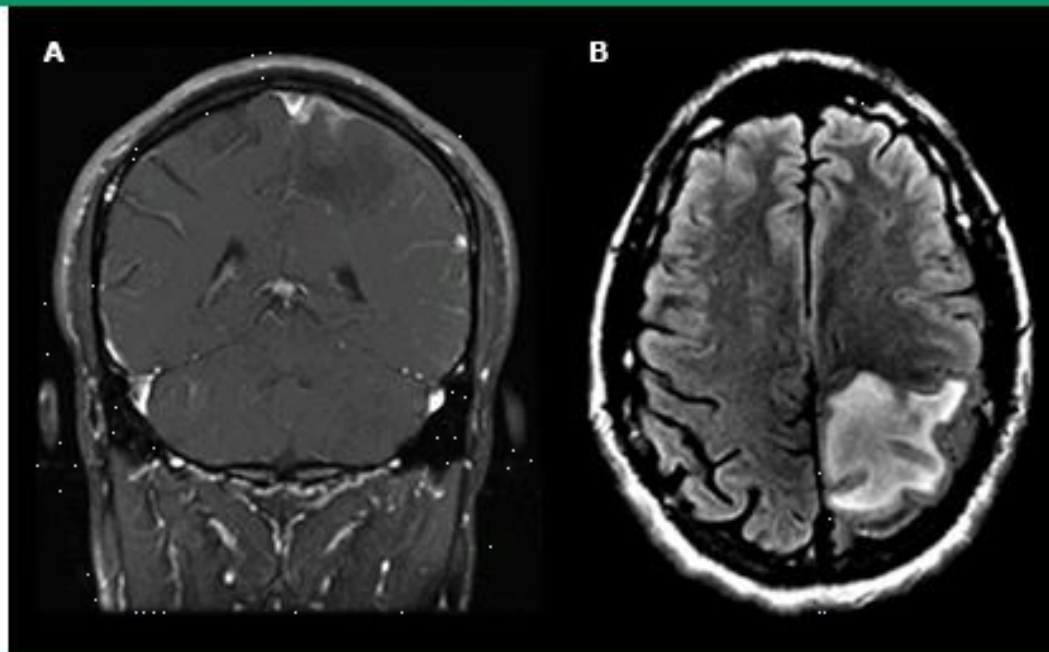
Belirtiler

- Kişilik değişimi: %33
- Ataksi: %28
- İnme: %23
- Göz bulguları: %17
- İdrar inkontinansı: %17
- Ani ağrılar (çeşitli organlarda) %10
- Baş ağrısı %10
- Başdönmesi-sersemleme: %10
- İşitme kaybı: %10
- Nöbetler: %7

Bulgular

- Hiporefleksi: %50
- Duyusal bozukluk: %48
- Pupil değişikliği(anizokori, Argyll Robertson pupil: %43
- Kraniyal nöropati: %36
- Demans, mania, paranoya: %35
- Romberg bulgusu %24
- Charcot eklemi: %13
- Hipotoni: %10
- Optik atrofi %7

Brain MRI of a cerebral gumma



Brain MRI showing a cerebral gumma in an HIV-infected patient with recent secondary syphilis.

(A) Coronal contrast-enhanced T1-weighted MRI shows focal meningeal enhancement in the left frontal lobe with surrounding edema.

(B) Axial FLAIR MRI shows significant edema in the left posterior frontal lobe.

MRI: magnetic resonance imaging; HIV: human immunodeficiency virus; FLAIR: fluid-attenuated inversion recovery.

Courtesy of Dr. Christina M. Marra, MD.

UpToDate®

Testler

Nontreponamal:

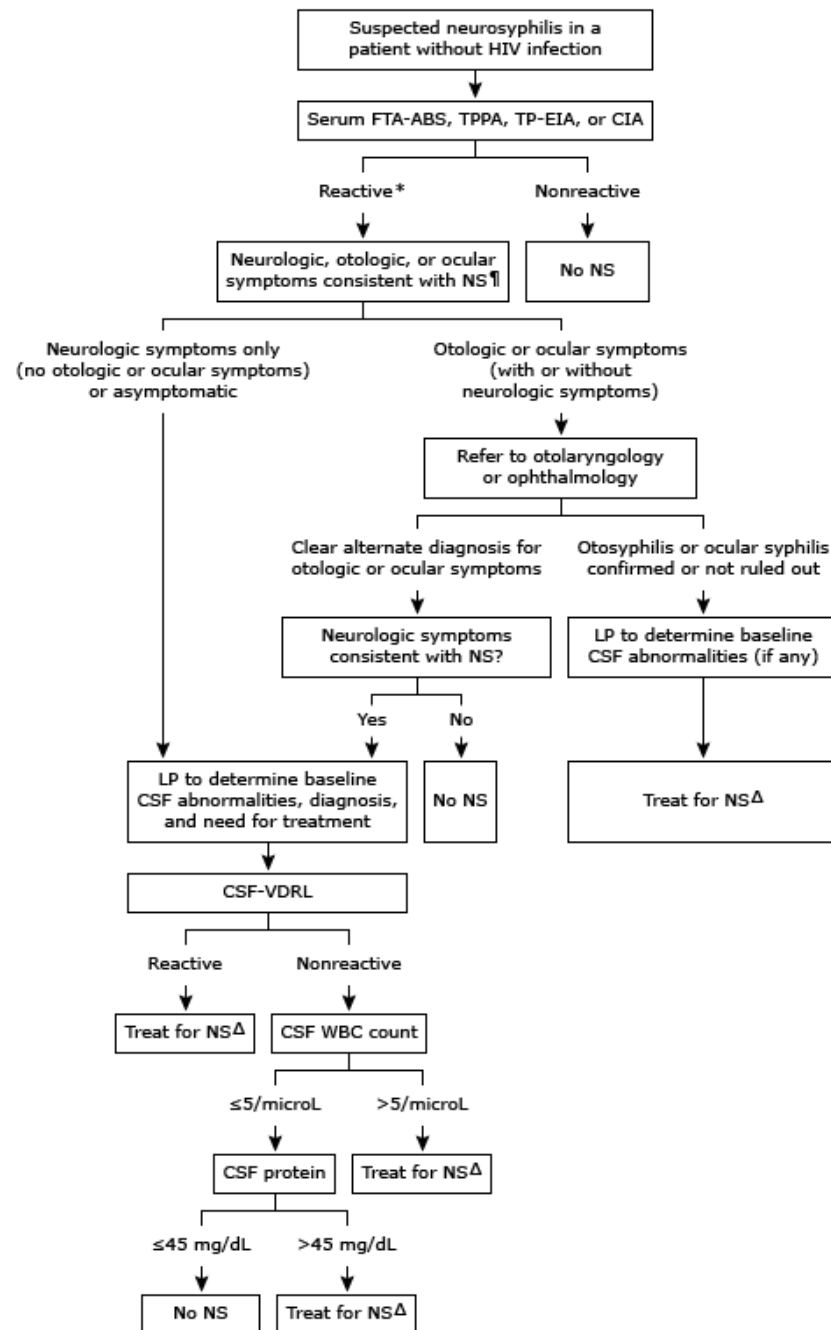
- VDRL, RPR (**duyarlılığı ileri evrede düşük**),
TRUST:Toluidine Red Unheated Serum Test (TRUST

Treponamal:

- Floresan treponemal antikor absorpsiyon testi(FTA-ABS
- T. pallidum partikül agg (TPPA)
- TPHA, mikro hemagg,
- ELISA, CIA (başka testle tekrarlanmalı)
- IgG blot,
- Hızlı testler (rutinde önerilmez)

Treponomal testler hastalık aktivitesi ve tedavi takibinde kullanılmaz

Algorithm for diagnosis of neurosyphilis in a patient without HIV infection



Tedavi

- CDC: kristalize penisilin G 18–24 MU/gün, 4 saatte bir veya sürekli: 10-14 gün
- Prokain penisilin 2,4 MU/gün IM+probenesid 10-14 gün
- Alternatif (zorunlu kalınırsa) seftriakson 2 gr/gün; 10-14 gün
- 6 ayda bir kontrol
- VDRL, 2 yıla kadar pozitif kalabilir
- Gerekirse tekrar tedavi

Sifilis - Vaka Sayısı, Morbidite ve Mortalite Hızlarının Yıllara Göre Dağılımı

Yıllar	Vaka Sayısı	Morbidite Hızı (Yüzbinde)	Ölüm Sayısı	Mortalite Hızı
2006	507	0,73	0	0
2007	358	0,51	0	0
2008	450	0,63	1	0,0014
2009	682	0,95	0	0
2010	458	0,63	0	0
2011	383	0,52	0	0
2012	281	0,37	1	0,0013
2013	346	0,45	1	0,0013
2014	448	0,58	0	0
2015	502	0,65	0	0

Olgu-3



- 19 Y, E, Afgan, çobanlık yapıyor
- Çift görme, sol gözde dışa bakmada sorun
- Baş ağrısı
- Üveit

Brusella agg: 1/640

BOS: 100 lökosit(%79 lenfosit),
protein 55 mg/dl, glukoz: 40 mg
(SKŞ: 100)

BOS: Brusella agg: 1/64

Bruselloz Nörolojik Tutulum

%5-10

- Akut meningoensefalit
- Menenjit
- Beyin apsesi, kafa içi basınç artışı
 - Papil ödemi, kraniyal sinir tutulumu, fokal nörolojik defisit
- Periferel poliradikülonöropati
- Diffüz SSS tutulumu
 - Spastisite, hiperrefleksi, klonus, sensoriyonöral işitme kaybı, kraniyal sinir tutulumu, serebellar bulgular



Evaluation of the clinical presentations in neurobrucellosis

Meltem Arzu Yetkin^{a,*}, Cemal Bulut^a, Fatma Sebnem Erdinc^a, Behic Oral^a, Necla Tulek^b

Table 1 Main complaints and physical findings were compared between the patients with and without neurobrucellosis

	Patients with neurobrucellosis (N = 20)	Patients without neurobrucellosis (N = 285)	
Age	37.4 ± 13.73	44.2 ± 18.73	<i>p</i> > 0.05
Gender (M/F)	12/8	154/131	<i>p</i> > 0.05
Living in rural area	13	148	<i>p</i> > 0.05
Duration of complaints <1 month	11	90	<i>p</i> > 0.05
History of previous antibiotic usage	6	92	<i>p</i> > 0.05
Complaints			
Headache	14	88	<i>p</i> < 0.001
Fever	17	209	<i>p</i> > 0.05
Sweating	13	196	<i>p</i> > 0.05
Nausea and vomiting	6	30	<i>p</i> = 0.02
Weakness	15	202	<i>p</i> > 0.05
Physical findings			
Fever	13	198	<i>p</i> > 0.05
Laboratory findings			
Mean WBC count (×10 ⁹ /L)	6.920	6.983	<i>p</i> > 0.05
Mean CRP value (mg/dL)	4.72	4.77	<i>p</i> > 0.05

Tanı

- Kan kültürü
- BOS kültürü(<%50)
- Kemik iliği kültürü
- BOS: Hücre ; orta pleositoz
 - Protein: Hafif yüksek
 - Glukoz: Normal
 - Seroloji : Agglütinasyon testi, ELISA
 - PCR?

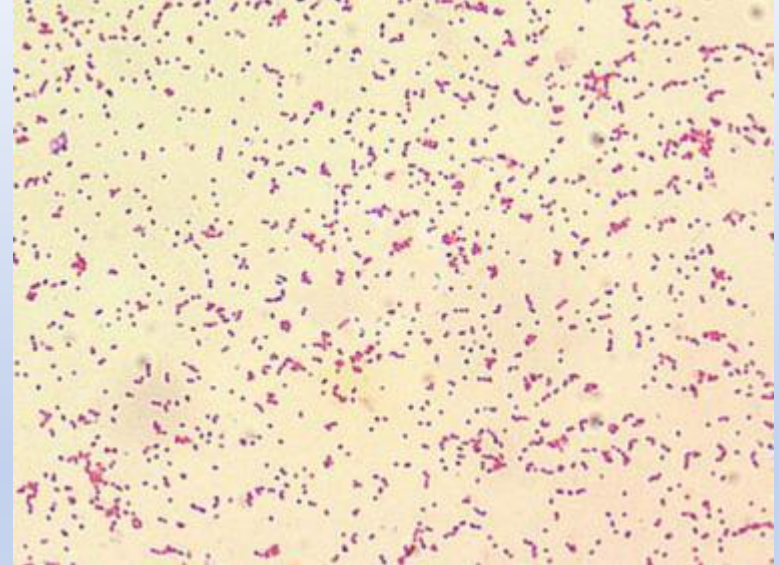


Table 3. Some of the laboratory findings and imaging findings of 20 patients with neurobrucellosis

No.	STA	Blood/CSF culture	CSF cell count $\times 10^6/L$	CSF protein level (mg/dL)	CSF/blood glucose level (mg/dL)	CSF Brucella agglutination titer	Imaging findings
1	1:1280		380	484	31/98	1:128	CT brain: normal; EMG: polyradiculopathy
2	1:640	+	30	135	44/127	1:16	CT brain: normal; MRI spine: C3–4 spondylodiscitis, EMG: generalized sensorimotor PNP
3	1:640		200	188	60/80	1:64	CT brain: normal
4	1:1280		70	246	38/121	1:128	CT brain: normal
5	1:640		ND				CT brain: hypoattenuation due to lacunar infarct at bilateral capsula externa and left centrum semiovale
6	1:320		820	125	40/95	1:8	MRI brain: ischemic changes at supratentorial white matter
7	1:2560	+	170	51	46/103	1:32	CT brain: normal
8	1:2560	(B, CSF)	30	68	100/225	1:32	CT brain: normal
9	1:1280	+	30	72	35/95	1:16	CT brain: normal
10	1:160	+	200	324	29/117	1:16	MRI brain: millimetric hyperintense lesions on left forceps minor
11	1:320		190	134	29/144	1:4	CT brain: normal
12	1:160		810	312	51/105	1:32	MRI brain: ischemic gliotic signal changes on left frontoparietal region
13	1:320		30	138	45/98	1:64	CT brain: normal
14	1:320		500	48	50/135	1:32	CT brain: normal
15	1:640	+	80	101	44/126	1:16	CT brain: normal
16	1:1280	(CSF)	ND				CT brain: normal, EMG: polyradiculopathy:
17	1:2560	+	150	76	50/98	1:4	CT brain: normal
18	1:2560	+	30	53	45/93	1:32	CT brain: normal
19	1:640	+	600	115	35/150	1:32	MRI brain: hyperintense lesion due to subdural hematoma in the left frontoparietal region
20	1:1280		70	118	23/118	1:128	MRI brain: leptomeningeal contrast involvement around prepontine region, cavernous sinuses

STA, standard tube agglutination test; CSF, cerebrospinal fluid; CT, computed tomography; EMG, electromyography; MRI, magnetic resonance imaging; ND, not done.

Tedavi

- Doksisiklin + rifampin+ TMP/SZ
- Doksisiklin+ streptomisin (2-3 hafta)+ rifampin
- Doksisiklin+seftriakson (ilk 4-6 hafta)+rifampin
- Kortikosteroid?
- Seftriakson?
- Tedavi süresi: BOS'ta hücre negatifleşinceye dek



Olgu-4

- 56 Y, E, bahçıvan
- Alt ekstremitelerde güçsüzlük, uyuşma, çekilme
- İki ay önce sırt altta ağrı ile başlamış
- Üç hafta önce ayakta karıncalanma başlamış, bacaklarda titreme oluyor.
- Yoğun alkol kullanımı var.
- F.M: Refleksler azalmış 4+/5, batında hiperestezi
- Torasik ve servikal MRG:N

- BOS:
 - Lökosit: 449 (lenfosit predominans)
 - Protein: 73 mg/dl,
 - Glukoz: N
 - HSV 1-2 PCR, Varicella PCR :N
 - Fungal kültür/boyama: N
 - Rutin kültür: Üreme yok
 - Kriptokok Ag:N
- Batı Nil IgM:N
- Serum HIV antikor:N

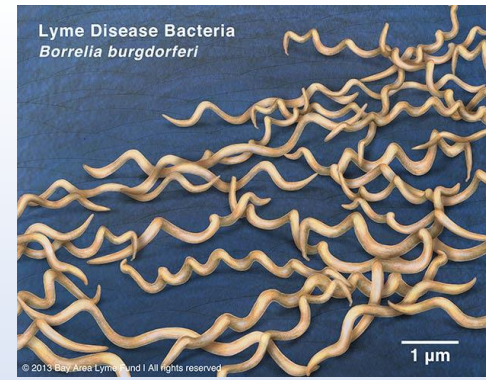


- Serum Lyme antikor testi:P
- Western blot testi (18, 23, 39, 41, 45, 58 KDA) IgG bandlarında pozitiflik
- BOS Lyme PCR :N.
- EMG: Multipl subakut lumbosakral poliradikülopati.





Lyme Hastalığı



- SSS tutulumu %10-15
- Erken yayılım evresinde ortaya çıkar
- Ateş, baş ağrısı, vücutta ağrı, halsizlik
- SSS tutulumu:
 - Lenfositik menenjit
 - Kraniyal nörit (fasiyal paralizi)
 - Radikülonörit, mononöropati multiplex
 - Tedavi edilmezse ensefalit, miyelit.

Tanı

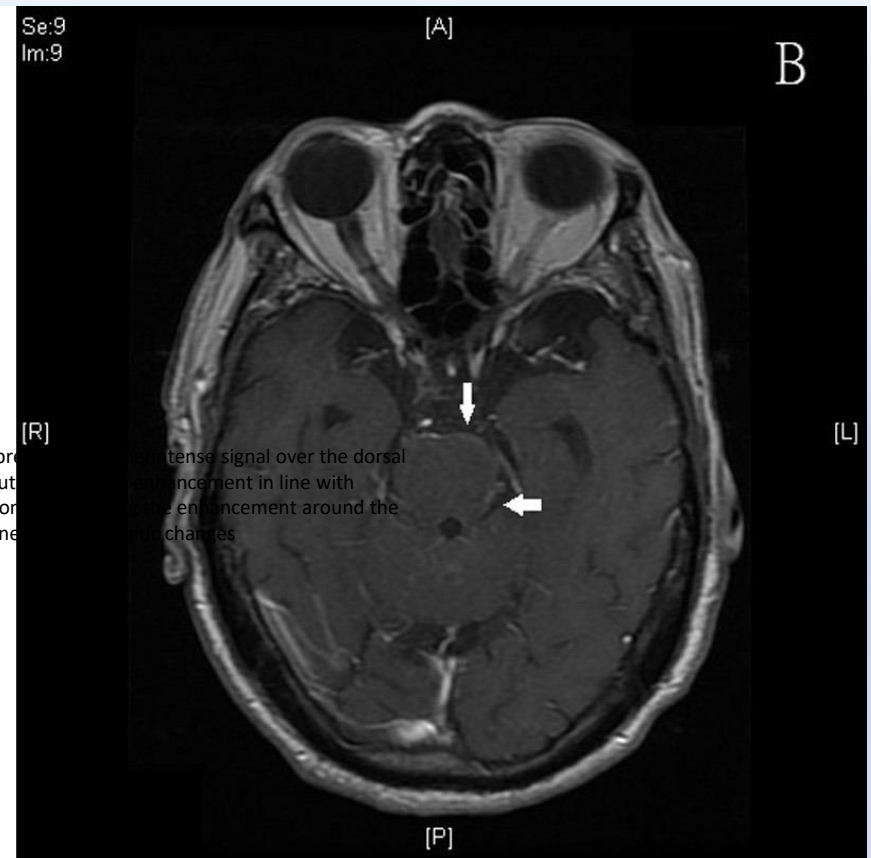
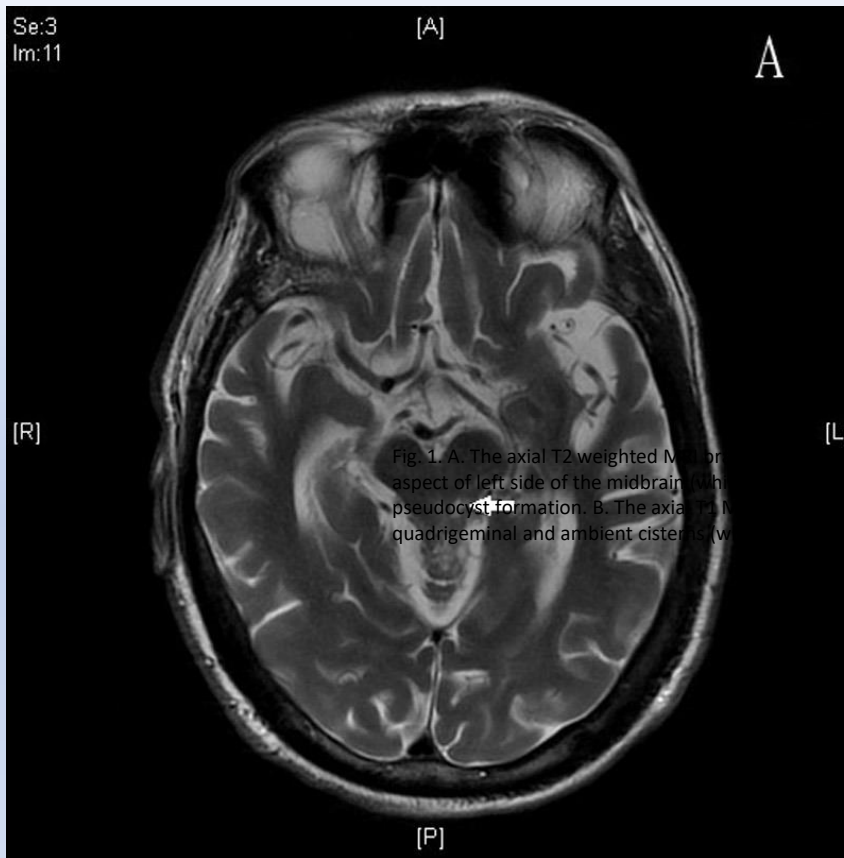
- Serumda antikor pozitifliği
 - (negatifliği uzaklaştırır)
- Western blot IgG ve IgM (doğrulama)
- BOS:
 - Hücre: 100-200
 - Protein < 200-300 mg/dl
 - Glukoz: N, hafif düşük
 - Antikor testi?
 - PCR duyarlılık düşük
- Görüntüleme yardımcı değil

Tedavi

- Doksisisiklin 2x100 mg /gün oral 14-28 gün
- Ağır olgularda seftriakson 2 g/gün, 1v 14-28 gün

Olgu 5

- 64 Y, E
- Hastaneye yatış nedeni: sık düşme, geçici çift görme, ilerleyen baş ağrısı (haftalardır)
- Öykü: Depresyon, nikotin bağımlılığı
- Nörolojik muayene: trunkal ataksi, parmaklarda bilateral tremor
- MRG: Leptomeningeyal tutulum (serebellumda), orta beyin ve inferior frontal loblarda noduler görünüm.



The axial T2 weighted MRI brain showed the presence of hyperintense signal over the dorsal aspect of left side of the midbrain (white arrow) without any contrast enhancement in line with pseudocyst formation. B. The axial T1 MRI brain with contrast showing the enhancement around the quadrigeminal and ambient cisterns (white arrow) in line with meningitic changes

- BOS:
 - BK: 314/ mm³ , lenfositik, 25 eritrosit
 - Glukoz: 30 mg/dL
 - Protein 84 mg/dL
 - BOS bakteri kültürü ve Gram boyama negatif.
- Serum Lyme ve quantiferon testleri: N
- HIV ak:N



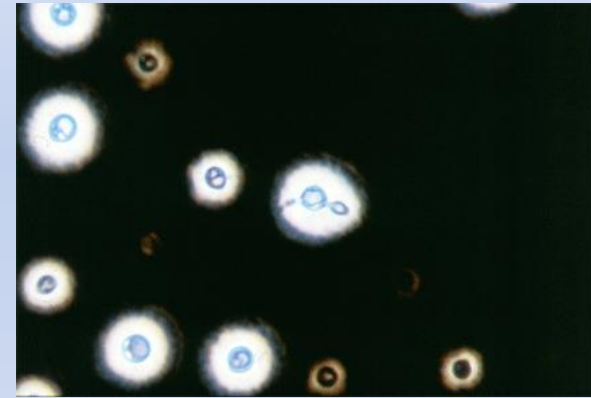
- BOS kriptokok antijeni 1/128
- Fungal kültür: *Cryptococcus neoformans gattii*.
- IV amphoteresin ve flusitozin ardışık oral flukonazol tedavisi
- Klinik düzelme
- HIV testleri: N.

C. gattii infeksiyonları

- Yeni sorun olan patojen
- Kontamine topraktan inhalasyon yoluyla akciğer, kan yolu ile SSS
- İmmunokompetanlarda
- İnkübasyon: 2-9 ay?
- Ateş, baş ağrısı, diplopi
- Tanı: Antijen testi (lateral flow assay)

Kültür

IV amphoteresin ve flusitozin; 4-6 hafta, (ardışık oral flukonazol tedavisi, 400 mg/gün, 12 ay



- **TEŞEKKÜRLER**