

Meninoensefalitler (Hsv, Sfiliz)

Prof.Dr.Selma Ateş

Kahramanmaraş st imam
Universitiesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim
Dalı, Kahramanmaraş



Ensefalitler

- Nörolojik disfonksiyonun klinik kanıtı ile birlikte beyinde inflamatuvar bir sürecin varlığı
- Ensefalit, beyin parankimi
- Meningoensefalit Leptomeninksler ile beyin parankimi tutulumu vardır

Ensefalitler

- Etkenin çoğunluğu virüslerdir.
- Herpes virüsleri
- Arbovirüsler
- Enterovirüsler
- Adenovirüsler enfektif ensefalitin en yaygın nedenleridir
 - Primer enfeksiyon
 - Postinfeksiyöz olabilir

Klinik bulgulara göre ensefalitin olası etiyolojik ajanları.

Clinical presentation	Possible infectious agent
General findings	
Hepatitis	<i>Coxiella burnetii</i>
Lymphadenopathy	HIV, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus, measles virus, rubella virus, West Nile virus, <i>Treponema pallidum</i> , <i>Bartonella henselae</i> and other <i>Bartonella</i> species, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Toxoplasma gondii</i> , <i>Trypanosoma brucei gambiense</i>
Parotitis	Mumps virus
Rash	Varicella zoster virus, B virus, human herpesvirus 6, West Nile virus, rubella virus, some enteroviruses, HIV, <i>Rickettsia rickettsii</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>Ehrlichia chaffeensis</i> , <i>Anaplasma phagocytophilum</i>
Respiratory tract findings	Venezuelan equine encephalitis virus, Nipah virus, Hendra virus, influenza virus, adenovirus, <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. burnetii</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>Histoplasma capsulatum</i>
Retinitis	Cytomegalovirus, West Nile virus, <i>B. henselae</i> , <i>T. pallidum</i>
Primary symptoms	St. Louis encephalitis virus (early)
Neurologic findings	
Cerebellar ataxia	Varicella zoster virus (children), Epstein-Barr virus, mumps virus, St. Louis encephalitis virus, <i>Tropheryma whipplei</i> , <i>T. brucei gambiense</i>
Cranial nerve abnormalities	Herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>M. tuberculosis</i> , <i>T. pallidum</i> , <i>B. burgdorferi</i> , <i>T. whipplei</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Coccidioides</i> species, <i>H. capsulatum</i>
Dementia	HIV, human transmissible spongiform encephalopathies (sCJD and vCJD), measles virus (SSPE), <i>T. pallidum</i> , <i>T. whipplei</i>
Myorhythmia	<i>T. whipplei</i> (oculomasticatory)
Parkinsonism (bradykinesia, masked facies, cogwheel rigidity, postural instability)	Japanese encephalitis virus, St. Louis encephalitis virus, West Nile virus, Nipah virus, <i>T. gondii</i> , <i>T. brucei gambiense</i>
Poliomyelitis-like flaccid paralysis	Japanese encephalitis virus, West Nile virus, tickborne encephalitis virus; enteroviruses (enterovirus-71, coxsackieviruses), poliovirus
Rhombencephalitis	Herpes simplex virus, West Nile virus, enterovirus 71, <i>L. monocytogenes</i>

Viral patojenler

Maruziyet geçmişi

yarasa maruziyeti veya köpek ısırığı ve kuduz),

Hsv herhangi bir zamanda ortaya çıkabilir

Coğrafi konum

kuzey amerika'da doğu at ensefaliti
asya'da japon ensefaliti

Bölgesel salgınlar

enterovirüs tip 71,
denver, colorado) ile ilişkilendirilebilir.

- Primer infeksiyon



- MSS'nin viral invazyonuyla
- Nöronal tutulum ışık mikroskopunda inklüzyon cisimler
- Elektron mikroskobunda viral partiküller

Postinfeksiyöz
(ADEM)



- ✓ Virus nöronlarda saptanamaz
- ✓ Perivasküler inflamasyon
- ✓ Demiyelinizasyon göze çarpar
- ✓ İmmün aracılı hastalık

Ensefalit tanısı

İki bulgu

- . Alternatif bir neden olmadan
- . 24 saatten fazla süren zihinsel durum değişikliği.



- . Başvurudan önceki veya sonraki son 72 saat içinde 38°C'nin üzerinde belgelenmiş ateş.
- . Önceden var olan bir nöbet bozukluğu ile ilgili olmayan nöbet aktivitesi.
- . Yeni fokal nörolojik bulgu
- . Beyin omurilik sıvısı pleositozu.
- . Ensefaliti düşündüren yeni beyin görüntüleme bulguları.
- . Elektroensefalografide ensefalit ile uyumlu anormal bulguların olması

Hsv-ensefaliti, Epidemiyoloji

- Hsv-1 ensefaliti,
 - ABD ölümcül sporadik ensefalitin en yaygın nedenidir
 - Yıllık 20.000 viral ensefalit vakasının %10 ila 20'sini oluşturur
 - Avustralya'da viral ensefalit tanısı içinde arasında en sık tanımlanan patojendir.
- Türkiye'den pozitifliğinin %2,58 ve en sık saptanan ikinci etken

Hsv-ensefaliti, Epidemiyoloji

- 2016 yılında
 - 3,7 milyar ki ŝi hsv-1 için seropozitif,
 - 500 milyon ki ŝi hsv-2 için seropozitif olduğu tahmin edilmektedir
- Hsv-1 prevalans %67
- Hsv-2 %13 prevalans ,
- Oldukça yaygın insan patojenleridir

Bulaş

- Hsv-1 hem de hsv-2'nin yakın temas yoluyla
- Hsv-1'i yaşamın erken dönemlerinde orolabial mukoza yoluyla
- Hsv-2 cinsel yolla bulaş
- Hsv tipi ile enfeksiyon normalde aynı serotip ile yeniden enfeksiyonları önlemek için bağışıklığı indükler.
- Bağışıklığı yeterli bireylerin çoğunda hafif ve kendi kendine düzelen hastalığa neden olur

Hsv' nin neden olduğu hastalıklar

- Uçuk
- Genital herpes
- Herpes stromal keratit (hsk)
- Egzama herpetikum
- Yenidoğanda yayılmış hastalık
- Menenjit
- Herpes simpleks ensefalit (HSE)
- Nörodejeneratif hastalıklarla ilişkili

Hsv

- Hsv ve konakçı arasındaki, özellikle bağışıklık sistemi ile olan etkileşim, enfeksiyonun sonucunu belirler.
- Cns'deki içsel ve doğuştan gelen savunma mekanizmalarındaki genetik kusurlar,
- Yetersiz t hücre bağışıklığı olan kişiler, tekrarlayan menenjit, pnömoni ve hepatite daha yatkındır
- Yenidoğan enfeksiyonu, kısmen olgun bir bağışıklık sisteminin olmaması nedeniyle yetişkinlerden daha agresiftir

Yaş

- Tüm yaş gruplarını içerir,
- Vakaların üçte biri çocuklarda ve ergenlerde
- Neonatal hsv
 - Enfekte annenin genital salgılarıyla temas yoluyla bulaşır.
 - En sık hsv tip 2'ye bağlıdır.
 - Hsv enfeksiyonu olan bebeklerin %50'sinde cns hastalığı görülür
- Neonatal dönem sonrasında,
 - Herpes **simpleks** virüs tip 1'dir (hsv-1),
 - Vakaların % 10'undan azı hsv-2'ye bağlıdır.

Otoimmün ensefalit

- Nörotransmitter glutamat için n-metil-d-aspartat reseptörüne (nmdar) karşı otoantikörlerin aracılık ettiği otoimmün ensefalit ile ilişkilidir

- Yakın zamanda hsv ensefaliti öyküsü olan hastalarda
- Tekrarlayan nörolojik semptomlar



- Viral dna ve anti-nmdar antikörlerinin değerlendirilmeli

Klinik

- Mental durum değişiklikleri
- Bilinç bozukluğu
- Ateş
- Nöbetler ve/veya fokal nörolojik defisitler
- Üriner ve fekal inkontinans

Hsv-1

- Hipomani,
- Klüver-bucy sendromu (kbs),
- Değişen amnezi durumları gibi davranışsal sendromlar bildirilmiştir

- Guillain-barré sendromu
- Anlamada azalma,
- Parafazik spontan konuşma,
- Hafıza bozukluğu
- Emosyonel kontrol kaybı
- Lokalizedermatomal döküntüler

Uptodate 20222022

Fokal nörolojik bulgular

- Genellikle akut (<1 hafta süreli)
- Fokal kraniyal sinir defisitleri,
- Hemiparezi,
- Disfazi,
- Afazi
- Ataksi



TEŞHİS

Bos

- 10 ila 400 hücre/mikrol
- Lenfositik pleositoz,
- Yüksek protein
- Artmış eritrosit (%)
84'ünde)
- %10 tamamen normal Bos

- BOS kültürü % 10'dan az duyarlılığa sahip

- Nötrofillerin baskın ise , Lp 8 saat sonra LP tekrarı lenfositlere bir kayma görülebilir

- Düşük glikoz nadirdir
- Alternatif tanı düşünülmelidir.

Beyin biyopsisi

- "altın standart",
- duyarlılığı % 99,özgüllüğü % 100
- Kafa içi kanama, ödem yol açabilir
- Rutin kullanılmamalı,
- Asiklovir tedavisine rağmen durumu kötüleşen etiyolojisi bilinmeyen ensefalitli hastalarda düşünülmelidir

Patoloji

- Perivasküler aktivite, Makrofaj ve yoğun lenfositik infiltratlar da gözlenebilir
- Glial nodüller,
- Nöronofaji
- Nekroz

Nükleik asit amplifikasyon testleri (PCR)

- Tanı koymak için altın standart,
- Semptomların başlamasından sonraki ilk 24 saat içinde pozitifdir
- En az iki hafta ve bir aya kadar Bos da saptanabilir
- İlk 72 saat içinde yanlış negatif sonuç olabilir.

HSV PCR sonuçları,

Yanlış pozitif

- Ürünün kontaminasyonu
- Numune işleme sırasında çapraz kontaminasyondan

Yanlış negatif

- Testin düşük duyarlılığından,
- Laboratuvarlar arasında test duyarlılığının farklılığından
- Bos'ta amplifikasyonu engelleyen maddelerin (örn. Kan) varlığı

BOS antijeni ve antikor tayinleri

- Erken tanısında yardımcı olmaz.
- Duyarlılığı ve özgüllüğü pcr testlerinden daha düşük
- 10 gün ila 2 hafta sonra ilk olarak pozitiftir
- Hastalık süresince dört kat artan viral antikor titreleri anlamlı
- %75 ila 85 ve % 60 ila 90 duyarlılık ve özgüllük oranları ile ilişkilidir
- Bos'ta virüse özgü ıgM'nin varlığı genellikle hastalık göstergesidir,

GÖRÜNTÜLEME BT TARAMASI,

- BT erken evrelerinde %50 duyarlılığa sahip
- Anormallikler ciddi hasar ve kötü prognoz ile ilişkili
- Yer kaplayan lezyonları ekarte etmek için yararlı

Herpes simplex virus encephalitis update

Stahl, Jean Paul^{a,b}, Mailles, Alexandra^{c,b}

[Author Information](#)📧

Current Opinion in Infectious Diseases: June 2019 - Volume 32 - Issue 3 - p 239-243

MRI

- Yüksek duyarlılığa sahip
- Normal beyin görüntüleri nadir ama hse tanısını dışlamaz.
- En sık medial temporal lobları etkiler,
- İnsular, singulat ve frontobazal korteksi de etkileyebilir.
- Lezyonlar %64-68 tek taraflıdır.

Herpes simplex virus encephalitis update

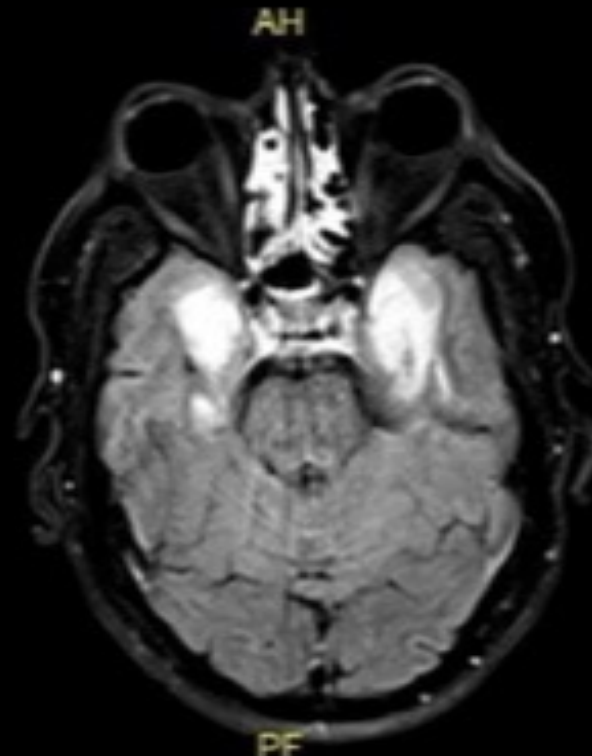
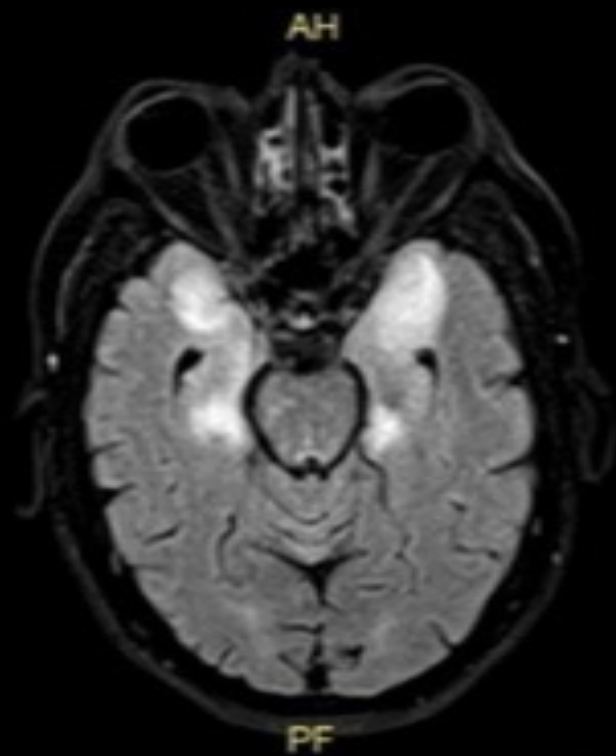
Stahl, Jean Paul^{a,b}, Mailles, Alexandra^{c,b}

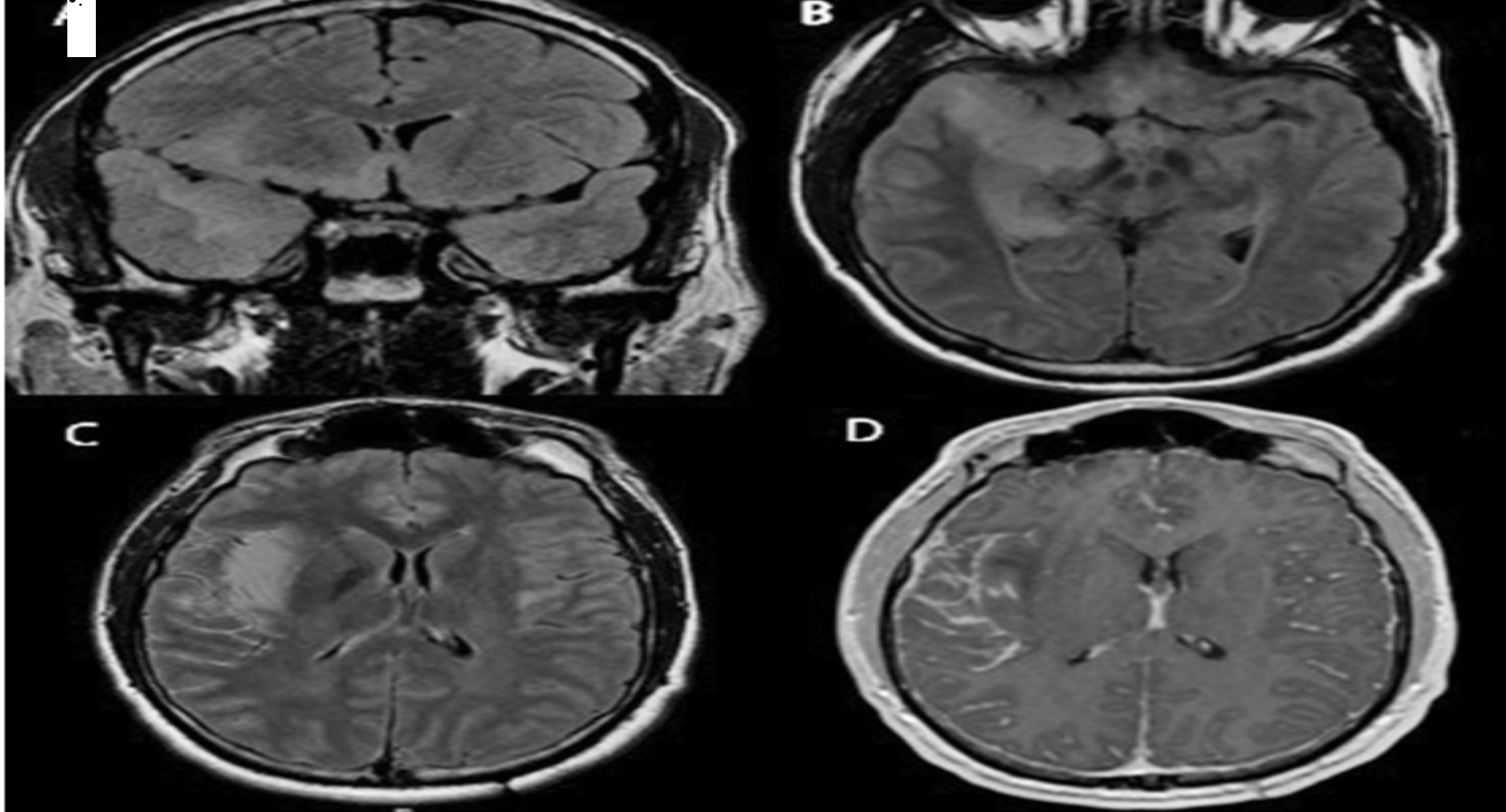
[Author Information](#)📧

Current Opinion in Infectious Diseases: June 2019 - Volume 32 - Issue 3 - p 239-243

MRI

- T2 ve flair de korteks ve beyaz cevherde hiperintensiteler gösterir.
- Kontrast tutulumu olabilir.
- İzole beyin sapı tutulumu nadirdir.
- Şiddetli formlarda hemorajik nekroza neden olabilir
- Lober hematomlar nadirdir.





- Multimodal management of severe herpes simplex virus encephalitis: A case report and literature review *Neurochirurgie*. 2018 Jun;64(3):183-189.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme, (DWI)

- Erken sinyal anormalliklerinin saptanması için MRI den üstündür
- Takip için konvansiyonel MRI 'den üstün değildir

- DWI difüzyon kısıtlaması
- Ön temporal loblarda ve insular kortekste hsv ensefaliti seyrinin başlarında
- Bazı vakalarda bos viral dna'sının saptanmasından önce saptanır.

Early Dynamic SPECT Imaging in Acute Viral Encephalitis

Hiroshi Kataoka MD, Makoto Inoue MD, PhD, Takayuki Shinkai MD PhD, Satoshi Ueno MD, PhD

First published: 24 September 2007 | <https://doi.org/10.1111/j.1552-6569.2007.00154.x> | Citations: 8

Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (spect) görüntüleme

- MRI yapılamadığı durumlarda, yardımcı

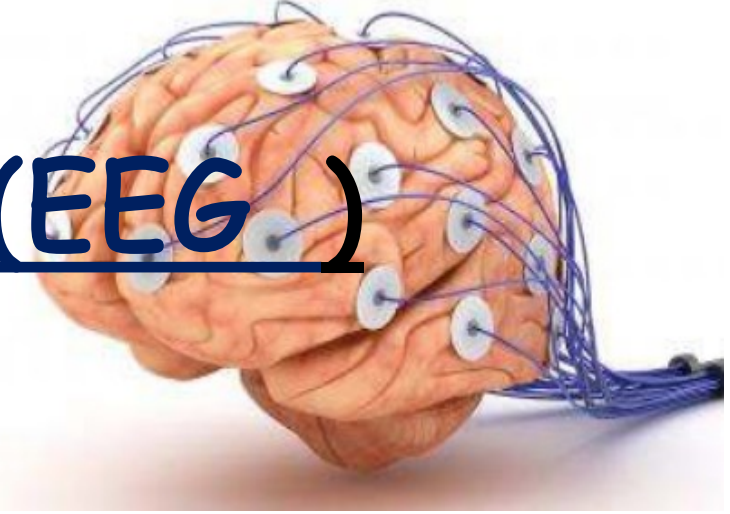
viral ensefalitten şüphelenilen hastaları
dinamik tc-ecd spect'in
değerlendirilmesinde

- Dokuz hastadan, sadece 3 hsv
ensefaliti vakasında tutulum
gözlemlendi,
- Diğer etiyolojilere bağlı viral
ensefalit vakalarında gözlenmedi.

FDG-PET TARAMASI

- Ensefalitli küçük vaka serilerinde yayınlanmıştır.
- Hipermetabolizmayı gösterir,
- Hipometabolizma alanları da olabilir
- Yardımcı olarak kullanılabilmesine rağmen,
- Rutin önerilmemektedir.

ELEKTROENSEFALOGRAFİ (EEG)



- >%80'inde, fokal EEG bulguları
- Tipik olarak belirgin aralıklı yüksek genlikli yavaş dalgalar (delta ve teta yavaşlaması)
- Etkilenen bölgede sürekli periyodik lateralize epileptiform deşarjlar
- EEG bulgularının şiddeti, hastalığın yaygınlığı ile genellikle korele değildir,
- Hızla iyileşen EEG bulguları iyi bir prognoza işaret eder

Ayırıcı tanı

Viral olmayan enfeksiyöz etiyolojiler arasında

- Beyin apsesi,
- Frengi,
- Tüberkülozmenenjit
- Fungal menenjit
(Koksidiyoidler)
- Amip ensefalit

Bağışıklığı baskılanmış konaklarda toksoplazmik ensefalit kriptokokal menenjit)

- Arbovirüs enfeksiyonları batı nil ensefaliti,
- St. Louis ensefaliti,
- Batı at ensefaliti, kaliforniya ensefaliti, doğu at ensefaliti,
- Japon ensefaliti,
- Herpes virüsleri (cmv, ebv, vzv)
- diğer virüsler (enterovirüsler, İnfluenza a,
- Kabakulak,
- Adenovirüs,
- Lenfositik koriomenenjit virüsü,
- JcMultifokal lökoensefalopati)

- Bakteri, mikobakteri, mantar, riketsiya, mikoplazma protozoa neden olduğu beyin apsesi veya subdural ampiyem.

Ayırıcı tanı

- Reye sendromu
- Akut yayılmış ensefalomiyelit.
- Subakut sklerozan panensefalit.
- **Nörosifiliz**
- beyin tümörleri
- Paraneoplastik ve otoimmün ensefalit.
- Subdural hematoma,
- Sistemik lupus eritematozus,
- Adrenal lökodistrofi,
- Vaskülit,
- Nöro-behçet
- Toksik ensefalopati gibi diğer enfeksiyöz olmayan nedenler

Mortalite

Uygun tanı ve tedavi ile
%20 ila 30

Morbidite -

- Şiddetli davranışsal anormallikler,
- Anterograd amnezi,
- Kbs'nin özellikleri
- Şiddetli bilişsel bozukluk,
- öğrenmede bozulmadır

- Hastaların uzun süreli takibi,
- Nörolojik defisitler
- Disnomi
- Hem sözlü hem de görsel materyal için yeni öğrenmede bozulma

Long-term outcome of patients presenting with acute infectious encephalitis of various causes in France

Alexandra Mailles ¹, Thomas De Broucker, Pascale Costanzo, Laurent Martinez-Almoyna, Véronique Vaillant, Jean-Paul Stahl, Steering Committee and Investigators Group

Proğnoz

- Prospektif çalışma
- Ensefalitli 167 hasta
- üç yıl sonra incelemiştir
- % 61 sekel yok
- % 18'i hafif,
- % 14'ü ciddi şekilde
- % 1'i bitkisel hayatta

- En sık görülen sekeller
- Konsantrasyon güçlüğü
- Davranış konuşma bozuklukları
- Hafıza kaybı
- Dörtte biri işe dönmemişti.

Tedavi

- Iv asiklovir . 8 saatte bir 10 mg/kg iv
- Hsv ensefaliti tedavisinde oral antiviral tedavi (örn. Valasiklovir) kullanılmamalıdır.

- Kristalüri ve böbrek yetmezliğini önlemek için yavaş ve sıvı ile infüze edilmelidir
- Nörotoksisite aşırı yüksek dozlarda
- Doz ayarlaması yapılmadan böbrek yetmezliği vakalarında gözlenmiştir

- Erken tedavi, CNS hasarını önleyebilir.
- Iv asiklovir yoksa alternatif ajanlar kullanılmalıdır

Herpes simplex virus encephalitis update

Stahl, Jean Paul^{a,b}; Mailles, Alexandra^{c,b}

[Author Information](#)

Current Opinion in Infectious Diseases: June 2019 - Volume 32 - Issue 3 - p 239-243

Tedavi

- İmmün yetmezlikli hastalarda 21 gün
- Asiklovire direnç
 - *Timidin kinaz* genindeki mutasyon görülebilir
 - Bağışıklığı baskılanmış hastalarda bildirilmiştir.
 - Foscarnet alternatif bir antiviraldir.
- Yeni anti-hsv ajanları üzerinde çalışılmaktadır
- Pha767491, hsv'ye karşı etkinliği olan yeni ilaçtır

Asiklovir direnci durumunda

- Foskarnet,
- Cidofovir
- Vidarabin kullanılabilir.

Foskarnet ve cidofovir;

- Asiklovirden daha toksik
- Asiklovir dirençli viruslara karşı aktiviteleri yeterli değildir

Viral DNA polimerazı
inhibe eder

Foskarnet 3 x 60 mg/kg iv,
21 gün



**Tedaviye ne zaman
keselim ??**

- Hsv ensefaliti tedavisinin 14 ila 21 gün

- Ciddi nörolojik defisitleri olan
- İmmünsupresyon riski taşıyan
- şiddetli bir Seyir izleyen hastalar
- 21 günlük tedavi

- Nörolojik belirti ve semptomların başlamasından 72 saat sonra negatif bir bos hsv pcr sonucu elde edilirse antiviral tedavi kesilebilir.

KOMPLİKASYONLARIN YÖNETİMİ

Kibas

Bos basıncını düşürmek için "standart" terapötik müdahalelerin tümü (örneğin, steroidler, [mannitol](#)) hiçbirinin yararı gösterilmemiştir



Seri ICP izlemesi, yüksek ıcp'li ensefalitli bir hastanın yönetiminin bir parçası olmalıdır,



Yükselmiş ıcp'yi rahatlatmak sekonder beyin hasarını azaltabilir

Nöbet

Hava yolu kontrolü , koma halinde veya kontrol edilemeyen nöbetleri olan hastalarda özellikle önemlidir.



Yetersiz kontrol edilen nöbetler, kafa içi basıncının artması ve daha fazla morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilebilir.

Sfiliz

Trepanoma pallidum

- Spirochaetales ailesine mensup
- Direkt mikroskopide görülmemekte
- Teşhisi zor
- Kıvrımları düzenli, sık ve dik
- Direkt incelemede uzun eksen etrafında burgu şeklinde dönmesi,
- ileri ve geri hareketi karakteristik



NS

- 2017'de ABD de nörosifiliz insidansının 100.000 de 9,5 vaka
- CNS enfeksiyonları en yaygın olarak HIV ile koenfekte hastalarda görülmektedir.
- HIV ile koenfekte hastalarda iki kat daha yaygın

Sifiliz

- Tedavi ve izlemi yönlendiren klinik bulgular temelinde evrelere ayrılmıştır.

Primer sifiliz,

- 10-90 gün
- Enfeksiyon bölgesinde ağrısız tek bir ülser veya şankr
- Çoklu, atipik veya ağrılı lezyonlar

Sekonder sifiliz

- 4 hafta - 6ay
- Deri döküntüsü,
- Mukokutanöz lezyonlar
- Lenfadenopatiyi içerebilir.

Tersiyer sifiliz

- 3-20 yıl
- Kalp tutulumu,
- Gommatöz lezyonlar,
- Tabes dorsalis
- Genel parezi

Sifiliz

- **Latent enfeksiyon**

- Klinik belirti yok
- Serolojik testlerle tespit edilir

- ≤ 1 yıl önce edinilen
- Erken latent sifiliz

- > 1 yıl
- Geç latent sifiliz veya
- Süresi bilinmeyen latent sifiliz

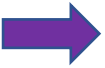
NS

- Tedavi edilmemiş sifilizli kişilerin yaklaşık %30'unda görülür .

Merkezi sinir sistemi
(CNS) tutulumu



- Yaygın meningeal ve vasküler tutulum
- sifilizde erken ortaya çıkabilir



Beyin parankim ve omurilik tutulumu ile enfeksiyonun geç bir komplikasyonu olabilir

Sifiliz SSS Tutulumu

- Primer sifiliz

➔ Akut, subakut aseptik menenjit

- Sekonder sifiliz

➔ Aseptik menenjit,

➔ Kranial sinir paralizileri (VII, VIII),
meningovasküler Sy (%25)

Geç Dönem

- Tersiyer sifiliz (%10)

➔ Menenjit, kranial sinir disfonksiyonu,

➔ Meningovasküler Sy (inme, miyelit),

➔ Parankimatöz Sv (genel parestezi).

Erken nörolojik belirtiler

- Enfeksiyonun ilk birkaç ayı veya yılı içinde
- Sifilitik menenjit
 - Kraniyal sinir disfonksiyonu,
 - Menenjit,
 - Meningovasküler sifiliz,
 - Felç
 - Akut mental durum değişikliği genellikle
 - Görme sistemi (oküler sifiliz) işitsel sistem (otosifiliz) enfeksiyonu,
 - Nöro-oftalmik hastalığı taklit

- Sifilizin herhangi bir aşamasında
- Genellikle erken evrelerde
- CNS tutulumu olsun veya olmasın

Klinik

• Oküler sifiliz

- Panüveit ,
- Konjonktivit
- Ön üveit,
- Arka interstisyel keratit,
- Optik nöropati
- Retinal vaskülit
- Kalıcı görme kaybına neden olabilir.

Otosifiliz

- Tipik olarak kulak çınlaması,
- Vertigo
- Sensörinöral işitme kaybı gibi kokleo-vestibüler semptomlarla kendini gösterir.
- İşitme kaybı tek veya çift taraflı olabilir,
- Ani başlangıçlı olabilir
- İlerleyebilir.
- Otosifiliz kalıcı işitme kaybına neden olabilir.

Geç nörolojik belirtiler

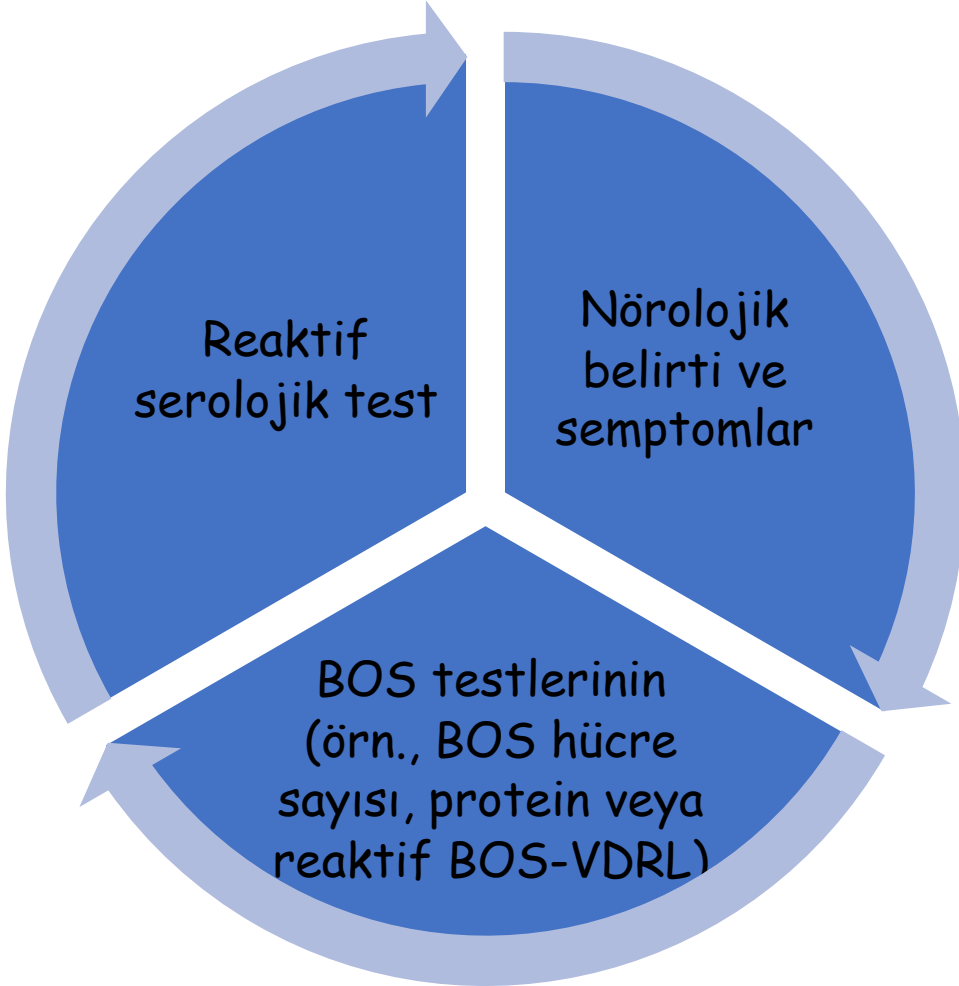
- Enfeksiyondan 10 ila 30 yıl sonra ortaya çıkar:
- psikiyatrik veya otoimmün bozuklukları taklit.
- Tabes dorsalis
- Genel parezi
- Demans
- Kognitif bozukluk
- Subakut konfüzyon
- hızlı ilerleyen psikoz
- Herpesviral ensefalit
- Poliradikülonöropati
- Mani
- Ekstrapiramidal sendrom
- Amyotrofik lateral skleroz
- Kauda ekina sendromu da bildirilmiştir

Klinik

- Kişilik değişimi %33
- Ataksi %28
- İnme: %23
- Oftalmik semptomlar: %17
 - Bulanık görme, fotofobi, görmede azalma: %17
- Üriner semptomlar: %17 (mesane inkontinans)
- Ani ağrılar %10 (karın, larinks, abdomen)

- Baş ağrısı: %10
- İşitme kaybı: %10
- Nöbet: %7
- Reflekslerde azalma: %50
- Sensoriyal kayıp: %48
- Demans, mani, paranoya: %35
- Korioretinit, Argyll Robertson pupil %42, optik atrofi %7
- Kranial sinir tutulumu %36, Romberg bulgusu: %24

Tanı



- Bos anormallikleri erken sifilizli kişilerde yaygındır

- Nörolojik belirti veya semptomların yokluğunda tıbbi önemi bilinmemektedir

Nörosifiliz tanısı

Nörolojik belirti veya semptomları var



Reaktif BOS-VDRL



Nörosifiliz

Klinik nörosifiliz belirtileri var



lenfositik pleositoz veya yüksek protein



Bos-vdrl negatif



Floresantreponemal-antikor absorpsiyonu (fta-abs) veya tp-pa testi

BOS testleri temel olarak

- BOS WBC sayımı,
- BOS protein konsantrasyonu,
- CSF-RPR, vdrl
- CSF-TPPA
- CSF-FTA-ABS'yi içerir.

Kime LP yapalım

- Treponemal antikorlar reaktif değilse BOS incelemesi yapılmamalıdır .
- Reaktif treponemal antikor varlığında lomber ponksiyon kararı, klinik belirti veya semptomların varlığına bağlıdır.
- Nörosifilizli hastaların üçte birine kadar asemptomatik olmasına rağmen, bu hastalarda geliştirilmiş tedavi ile ilişkili iyileştirilmiş sonuçların yayınlanmış kanıtı yoktur;
- ABD Cdc, nörolojik semptomların yokluğunda lomber ponksiyonu önermez

- BOS lenfositozu <100 hücre/ μ l),
- Yüksek protein konsantrasyonu <100 mg/dl,
- BOS-VDRL testinin reaktif sonucu
- bu anormalliklerin kombinasyonu ile tanı

- Meningo-vaskülit,
 - Bos hücre sayısı genellikle 5-74 hücre/ μ l civarındadır,
 - Protein konsantrasyonu 22-101 mg/dl
 - Bos-vdrl testleri her zaman reaktif değildir

HIV enfeksiyonu olan kişilerde BOS lökosit sayısı yükselebilir (>5 WBC/mm³);

BOS lökosit sayısı ve plazma HIV viral baskılanması ile olan ilişki iyi karakterize edilmemiştir

Testler

- Nontreponamal testler (reagin antikorları testleri)
- VDRL,
- RPR  duyarlılığı ileri evrede düşük
- TRUST (Toluidine Red Unheated Serum Test) Titre verilmeli

Non -Treponemal test

- Antikor titreleri, hastalık aktivitesi ile korele
- Tedavi yanıtını izlemek için kullanılır.
- Elde edilen iki treponemal olmayan test sonucu arasında klinik olarak anlamlı bir farkı göstermek için titrede dört katlık bir değişiklik olmalı
- Tedaviden sonra azalır ve zamanla reaktif olmayabilir.
- Hiv durumundan bağımsız olarak atipik treponemal olmayan serolojik test sonuçları (örn. Olağandışı yüksek, olağandışı düşük veya dalgalanan titreler) ortaya çıkabilir

VDRL

- Hastaların serumlarındaki kardiyolipin, lesitin ve kolesterol karşı antikorları saptamak için bir mikroflokülasyon testidir.
- Pozitif bir bos-vdrl sonucu, nörosifiliz için spesifiktir
- Csf-vdrl'nin %30 ile %70 arasında zayıf, duyarlı negatif sonuç tanıyı dışlamaz
- Treponemal olmayan testler erken ve latent hastalıkta az duyarlıdır
- Hiv', immünosupresyonu olan hastalarda yanlış negatif sonuç
- enfeksiyondan birkaç hafta sonrasına kadar saptanamazlar.

CSF-RPR testi daha da düşük duyarlılık nedeniyle önerilmez

Yalancı Pozitiflik

- Gebelik
- Tüberküloz
- Riketsiyal infeksiyon
- Non-sifiliz treponemal infeksiyonlar
- Endokarit
- İmmunizasyonlar

- Yaşlılık
- Sıtma
- İV ilaç kullanımı
- Otoimmün hastalıklar
- Kronik karaciğer hastalığı
- Altta yatan HIV hastalığı
- Hepatit C

Yalancı negatiflik

- Test, antikor oluşmadan önce yapılmış
- *1-2 hafta sonra tekrarla
- Prozon olayı
- Erken tedavi
- Zamanla testin negatifleşmesi

Treponemal Testler

- T. pallidum hemagglutinasyon testi (TPHA)
- Microhemagglutination Assay T. pallidum (MHA-TP)
- Fluorescent treponemal antibody absorption (FTA-ABS)
- T. pallidum enzyme immunoassay (TP-EIA)

- Spesifik treponemal antijenlerine karşı oluşan antikorların tespiti dayalı
- Pahalı Konfirmasyon testleridir
- Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testlerdir
- Hayat boyu reaktif Kalitatif (sonuç reaktif / non-reaktif)
- EIA çoğu laboratuvar da nontreponemal testlerin yerine tarama testi olarak kullanılmaktadır

Treponemal testler hastalık aktivitesi ve tedavi takibinde kullanılmaz

- FTA-ABS

- Bosda nadiren kullanılabilir
- CSF-VDRL reaktif olmadığında önerilir
- BOS-FTA-ABS yüksek duyarlılığa sahiptir (~%99),
- Anti-treponemal antikörlerin kandan bos'a pasif transferi nedeniyle nörosifiliz için özgüllüğü düşüktür
- Reaktif olmayan bir BOS-FTA-ABS sonucu, nörosifiliz tanısını olası kılmaz.
- Nörosifiliz için csf-vdrl'den daha az spesifiktir

- CSF TP-PA

- Duyarlılık ve özgüllük, csf fta-abs'ye benzer
- Nörosifiliz, özellikle spesifik olmayan nörolojik belirti ve semptomları olan kişilerde, negatif bos fta-abs veya tp-pa testi ile pek olası değildir

T. pallidum PCR

- Erken sifiliz,
 - yeniden enfeksiyon
 - konjenital sifiliz tanısında
 - Özgüllük %97 ila %100 arasında
 - Duyarlılık örnek tipine ve enfeksiyon evrelerine göre değişir
 - *BOS da negatif T. Pallidum dna'sı tanıyı dışlamaz.*
- 
- Serolojiyi tamamlayıcıdır

Geleneksel Algoritma

- İlk değerlendirme için non treponemal test ardından reaktif numuneler için doğrulayıcı bir treponemal testi kullanır.
- Non Treponemal testler erken ve latent hastalıkta daha az duyarlı
- Yetersiz tanı riski
- Reaktif olmayan non treponemal teste rağmen enfeksiyonun bu aşamalarından şüphelenildiğinde treponemal test yapılmalıdır.
 - Özgüllüğün olmaması,
 - Manuel işlem
 - sonucun öznel yorumlanır
 - Daha uygun maliyetlidir
 - Sınırlı kaynaklara ve düşük hacimli laboratuvarlara uygundur

Ters algoritma

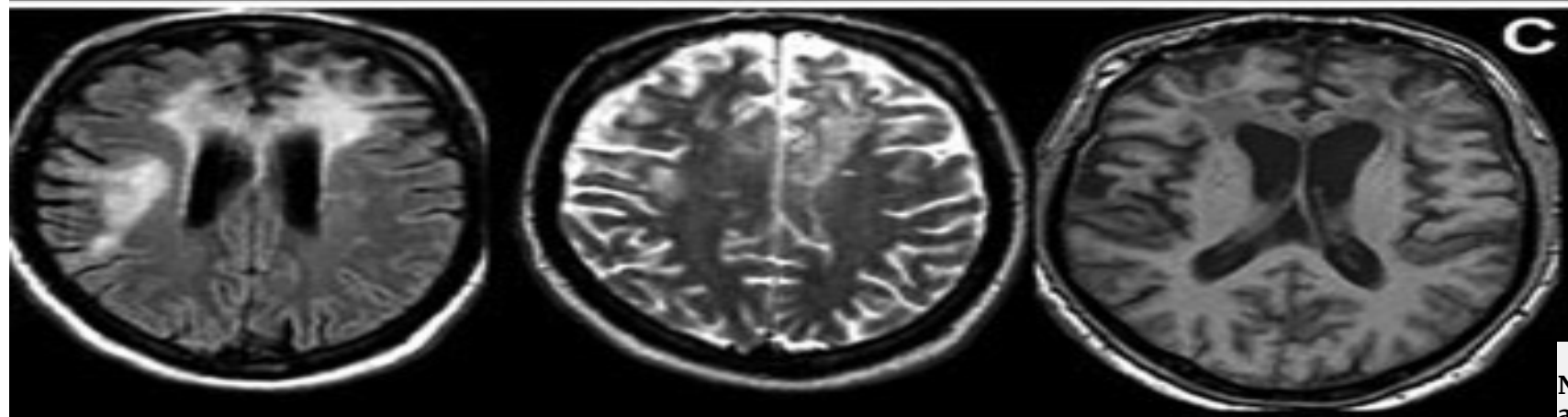
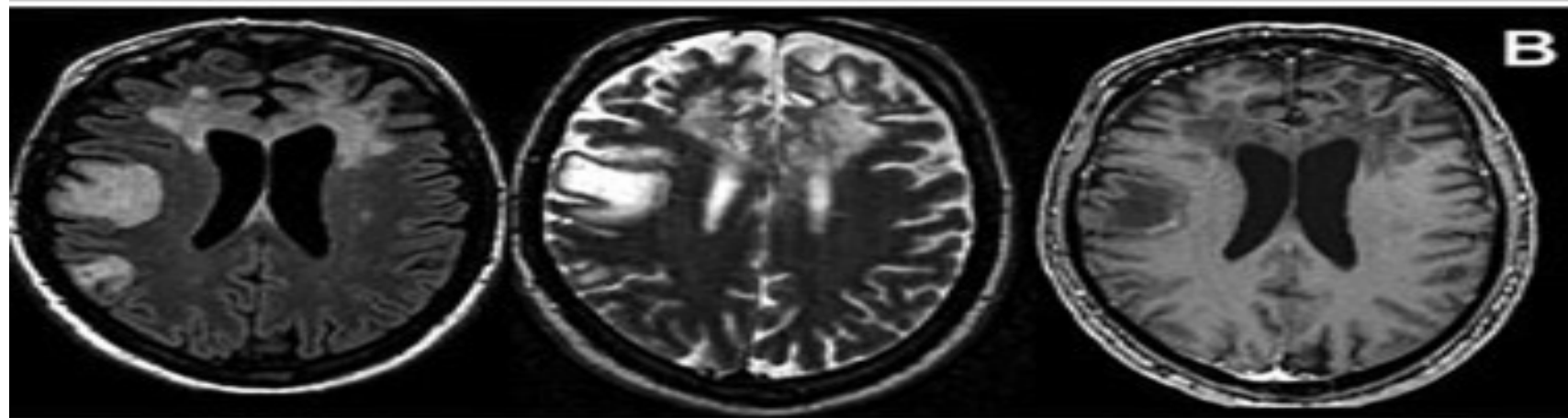
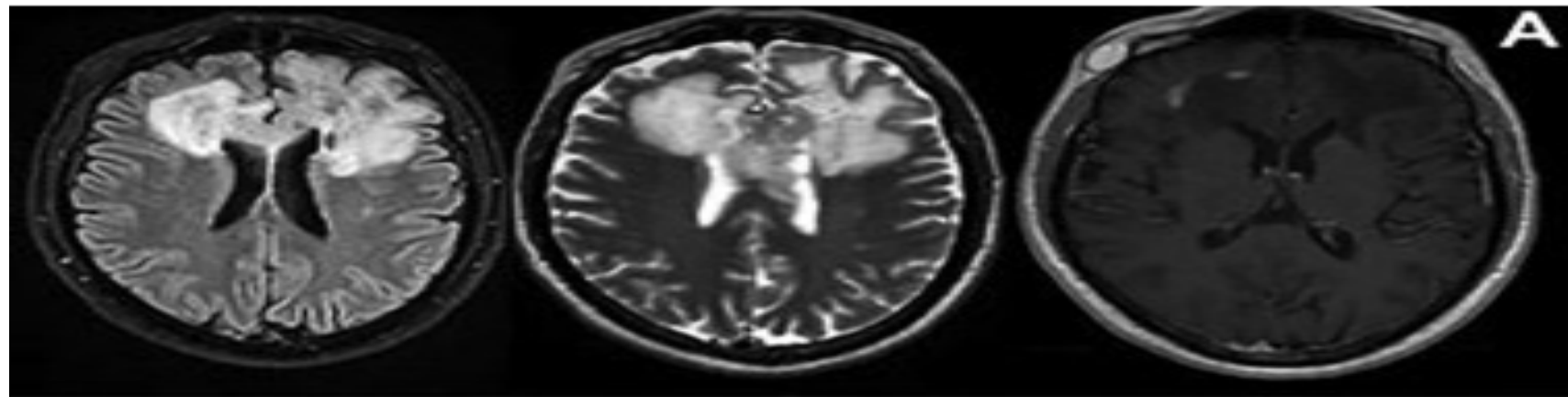
- Reaktif numunelerde önce treponemal,
- sonra non treponemal test
- Düşük prevalanslı bir popülasyonda artan yanlış pozitif riski
- Yanlış pozitif oranını azaltmak için ikinci bir doğrulayıcı treponemal testinin kullanımı gerekir
- Her iki testin de duyarlılığı hastalığın evrelerine bağlıdır

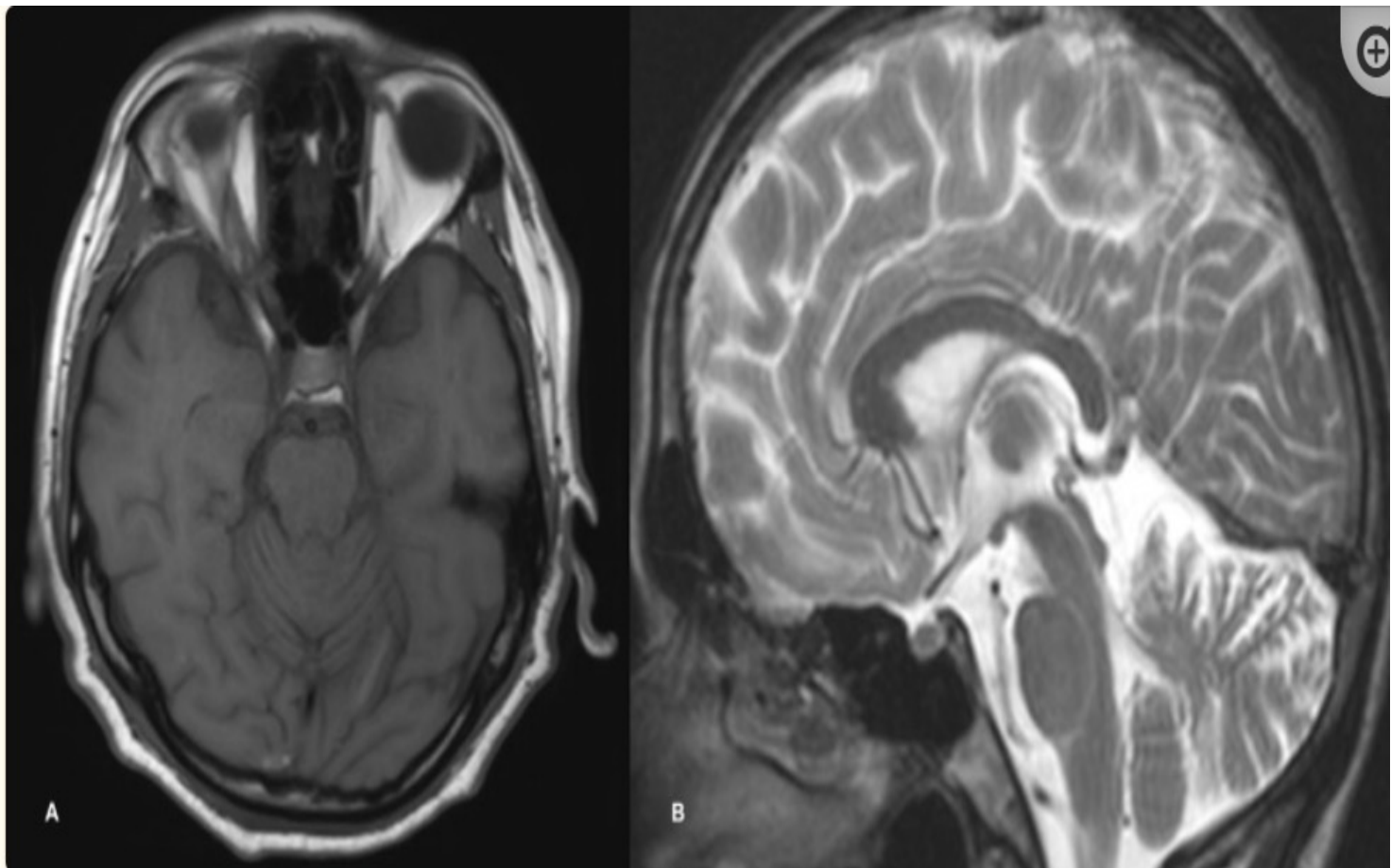
MRI

- Normal MRG de yaygındır
- Spesifik olmayan hafif ila orta serebral atrofi
- Atrofi, beyaz cevher lezyonları
- Serebral enfarktüs,
- Orta düzeyde kontrast (CE)
- Ödem
- Bazal gangliyonlar veya beyin sapında Serebral enfarktüsler

MRI

- En sık anormallikler orta serebral arter ve baziler arterin dalları ile ilgilidir
- Herpes ensefalitine benzer mezial temporal yapılarda hiperintensiteler
- Temporal boynuzun genişlemesi ile birlikte atrofi varlığı, ,
- Mezial temporal yapıların seçici atrofisi,
- Kortikal atrofi
- Frontotemporal lobların tutulumu olan bilateral serebral atrofi





- 50 yaşında erkek hasta,
- ilerleyici yürüme ataksisi ve serebellar dizartri
- Serum (TPHA) (titre 1:1280) ve (VDRL) (titre >1:16) pozitif
- BOS, VDRL (1:2 dilüsyonlar) ve TPHA (1:640 dilüsyonlar) için pozitif.

Neurosyphilis presenting as pure cerebellar ataxia: an atypical manifestation. [BMJ Case](#)

[Rep.](#) 2019; 12(8): e231058.

Tedavi

- Kristalize penisilin G
- Günde 18-24 milyon ünite, her 4 saatte bir 3-4 milyon ünite IV
- 10-14 gün sürekli infüzyon şeklinde uygulanır.
- Alternatif olarak
- Prokain penisilin G 2,4 milyon ünite IM günde bir kez
- ARTI
- Probenecid 500 mg oral 4 kez/gün, her ikisi de 10-14 gün

Gebelik

- Parenteral penisilin G,

Yeniden tedavi için

- BOS incelemesi nörosifilizin var olduğunu göstermediği sürece, 3 hafta boyunca haftalık benzatin penisilin G 2,4 milyon ünite intramüsküler (IM) enjeksiyonları önerilir
- Negatif BOS incelemesi ve tekrarlanan 3 haftalık tedavi kürüne rağmen serolojik titreler düşmeyebilir.
- Bu durumlarda, ek tedavinin veya tekrarlanan BOS incelemelerinin yararı belirsizdir ve tipik olarak önerilmez.
- En az yılda bir kez serolojik ve klinik izleme, treponemal olmayan titrede herhangi bir sürekli artış olup olmadığını izlemeye devam etmelidir.

Tedavi

- Penisilin alerjisi varsa:
- Seftriakson 2 gr/gün, im veya iv
- 10-14 gün
- Hamile kadınlar duyarsızlaştırılmalı
- Penisilin ile tedavi edilmelidir

Nörosifiliz Takibi

Başlangıçta BOS'ta pleositoz varsa, hücre sayısı normale dönene kadar 6 ayda 1 BOS incelemesine devam et.

- *Tekrar tedavi edilmesi gereken durumlar;*
- 6 ay sonunda BOS'ta hücre sayısı azalmaması **VEYA**
- 2 yıl sonunda BOS proteini normale inmemiş

Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021

Kimberly A Workowski, Laura H Bachmann, Philip A Chan, Christine M Johnston, Christina A Muzny, Ina Park, Hilary Reno, Jonathan M Zenilman, Gail A Bolan

Jarisch-Herxheimer Reaksiyonu

- Tedavisinin başlangıcından sonraki ilk 24 saat içinde
- Baş ağrısı, kas ağrısı ve ateşin eşlik ettiği akut ateşli bir reaksiyondur;

- Penisiline karşı alerjik reaksiyon değil,
- Tedaviye reaksiyondur.
- Erken sifilizli hastalarda görülür
- PLWH ensefaliti olanlar için, daha şiddetli

Ateş düşürücüler bu reaksiyonu engelledikleri kanıtlanmamıştır.

A photograph of two pink lotus flowers in full bloom, standing on tall green stems. The background is a soft, out-of-focus sunset with warm orange and yellow light reflecting on the water. Other lotus flowers and green leaves are visible in the foreground and background, creating a serene pond scene.

Teşekkürler