

ZOR YORUMLANAN TESTLER VE YAKLAŞIM

IGRA ve TDT

Dr. Seniha BAŐARAN

Olgu 1

- 23 yaşında, kronik hastalığı olmayan kadın
- 2 hafta önce başlayan ateş (aralıklı 39⁰ C), baş ağrısı, baş dönmesi ve çift görme şikayetiyle İTF Acil Nöroloji'ye başvuru
 - Baş ağrısı- frontal ve oksipitalde, baskı tarzında, baş hareketleriyle ve yatınca artan
 - Baş dönmesi - baş ağrısı ile eş zamanlı başlamış, etraf döner tarzda, baş hareketleriyle ilişkisiz
 - Çift görme - Eş zamanlı başlayan, ara ara yan yana çift görme
 - 2 haftadır boyun ve sırt ağrısı da var
- İştahsızlık – 2 haftada 3 kg kaybetmiş
- Yakınmaları başladıktan sonra 4 ayrı merkez başvurusu - kranyal görüntüleme yok, son merkezde sefuroksim aksetil reçete edilmiş (tanı ?), 5 gün kullanmış, şikayetleri devam etmiş

Olgu 1

İTF Acil Nöroloji polikliniği

Kontrastlı kraniyal MRG - serebellar
pia materde kontrastlanma

- Lomber ponksiyon
 - BOS hücre sayımında:
 - 181 /mm³ mononükleer
 - 2 PNL /mm³
 - BOS glukozu: 26 mg/dl
 - Kan glukozu: 101 mg/dl
 - BOS proteini: 135 mg/dl

| Tetkik Adı | Sonuç | Durum | Birim | Referans Aralığı / Kai |
|------------|-------|-------|---------------------|------------------------|
| WBC | 9.49 | | 10 ³ /µl | 4.1-11.2 |
| RBC | 4.41 | | 10 ⁶ /µL | 3.8-5.0 |
| HGB | 13.3 | | g/dL | 11.7-15.5 |
| HCT | 38.5 | | % | 36-46 |
| MCV | 87.3 | | fL | 80.4-95.9 |
| MCH | 30.2 | | pg | 28-33 |
| MCHC | 34.5 | | g/dL | 33-36 |
| RDW | 11.9 | | % | 11-15 |
| PLT | 306 | | 10 ³ /µl | 160-390 |
| MPV | 9.8 | | fL | 7-11.5 |
| PCT | 0.3 | | | |
| PDW | 11 | | fL | 9-17 |
| NEUT# | 5.82 | | 10 ³ /µl | 1.3-7.0 |
| LYMPH# | 2.44 | | 10 ³ /µl | 1.2-3.6 |
| EO# | 0.17 | | 10 ³ /µl | 0-0.6 |
| BASO# | 0.07 | | 10 ³ /µl | 0-0.2 |
| MONO# | ↑0.99 | Y | 10 ³ /µl | 0-0.8 |
| NEUT% | 61.4 | | % | 44-76 |
| MONO% | ↑10.4 | Y | | 3-10 |

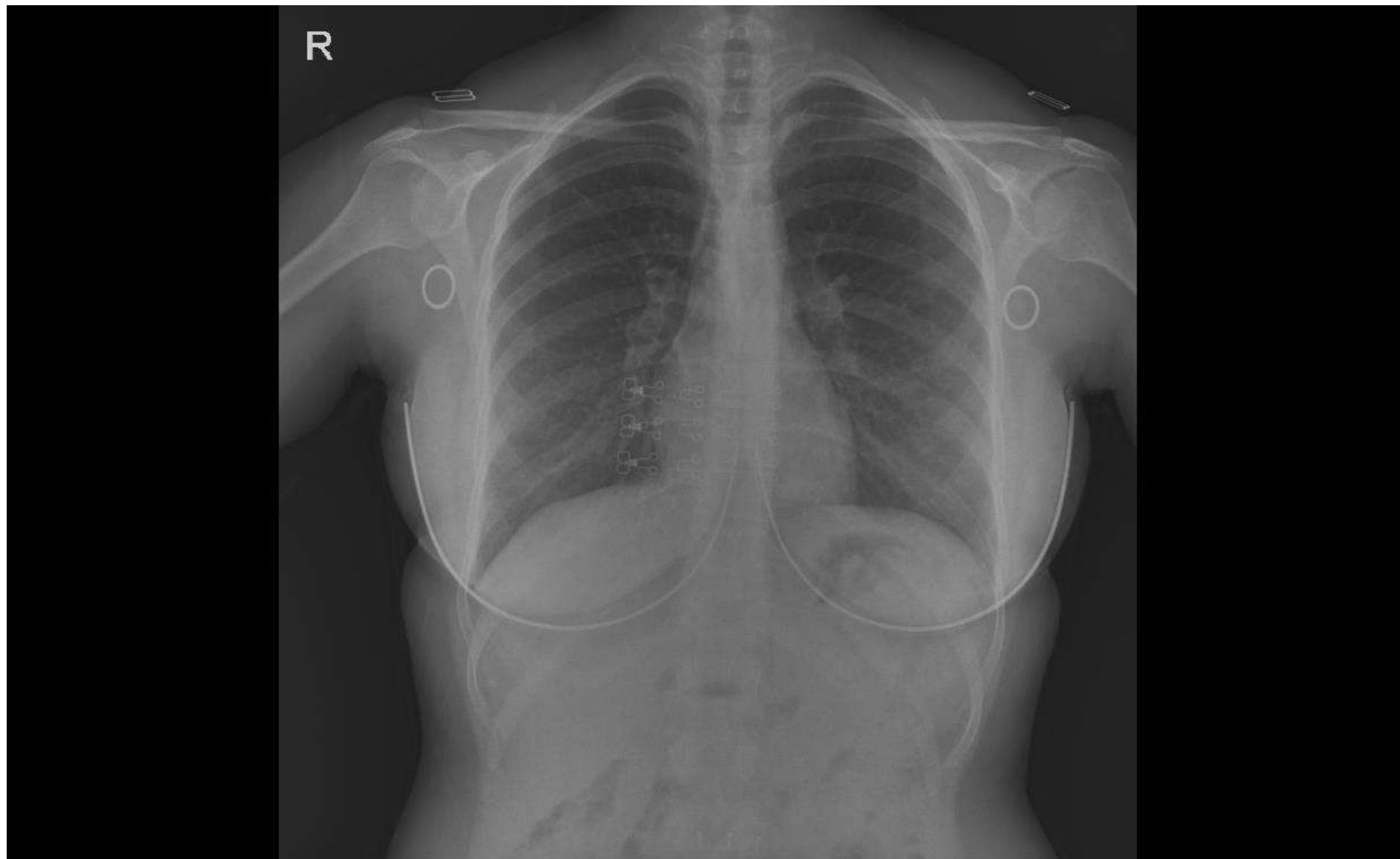
Olgu 1

- Genel durumu iyi, bilinci açık oryante ve koopere
- Nörolojik muayenesinde
 - **Ense sertliđi (+)**, diğer MİB negatif
 - Serebellar testleri becerikli
 - **Göz hareketleri sola dışa bakış 1 mm, sağa dışa bakış 2 mm kısıtlı, bakış yönüne vuran nistagmusu var**, görme alanı tam
 - Yüzde asimetri yok
 - Duyu normal
 - Derin tendon refleksleri normaktif
- Diğer sistem muayeneleri dođal
- Bu bulgularla tüberküloz menenjitini ön tanısıyla hasta İnfeksiyon Hastalıkları AD servisine yatırıldı.

Olgu 1

- Hastaya dörütlü antitüberküloz ve deksametazon tedavisi başlandı.
 - BOS nonspesifik kültürde üreme olmadı
 - BOS viral panel negatif
 - **BOS ARB ve TBC PCR negatif, TBC kültürü** (devam ediyor)
- **PPD – anerjik**
- Wright testi- negatif
- Coombslu Wright testi negatif
- VDRL, TPHA negatif
- Anti HIV negatif

Olgu 1



Olgu 1

- 20 günlük tedavi sonunda baş ağrısı ve göz hareketlerindeki kısıtlılık gerilemiş olarak deksametazon azaltma şemasıyla hasta taburcu edildi
- Poliklinik takiplerinde hastanın BOS TBC kültüründe üreme olduğu öğrenildi
- Kesin tanı: Tüberküloz menenjit

- Hastada IGRA testlerinden birini seçseydik sonuç farklı olur muydu?

Olgu 2

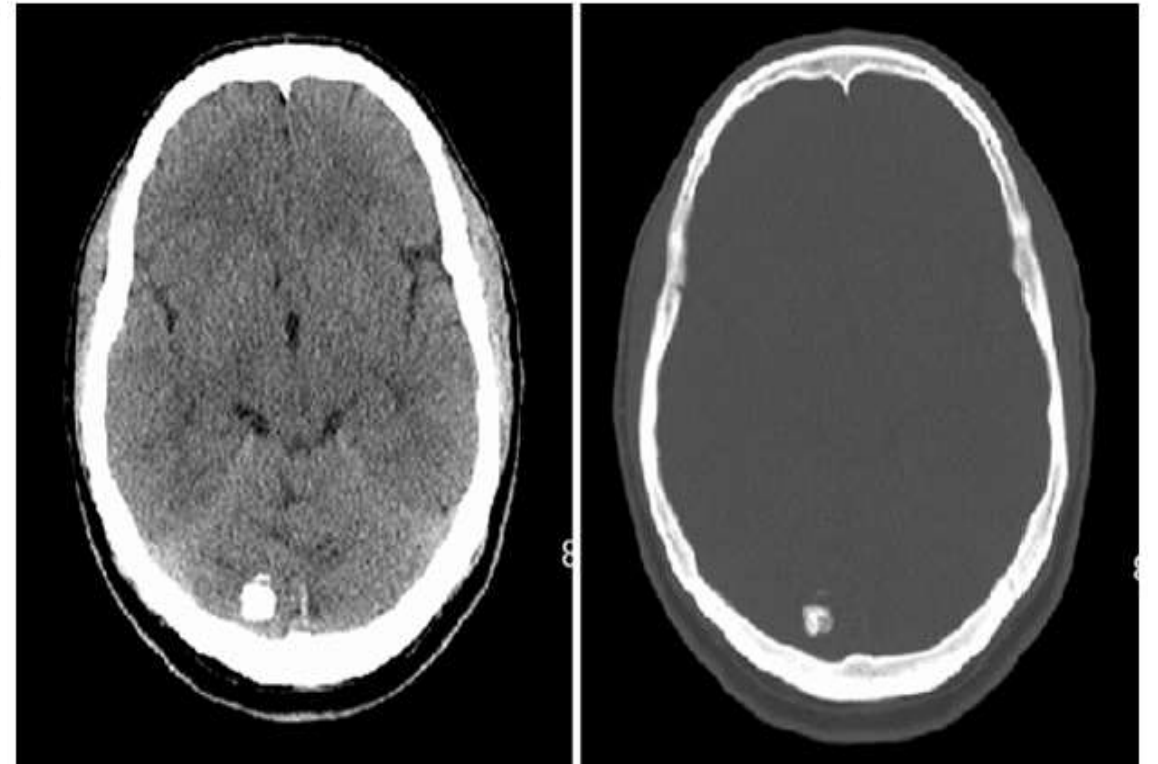
- 45 yaşında, Yemenden göç eden ABD vatandaşı
- 3 ay sağ temporo-okcipital baş ağrısı, fotofobi, gece terlemesi şikayeti
- Ateş, öksürük, göğüs ağrısı, kilo kaybı yok

Complete blood count

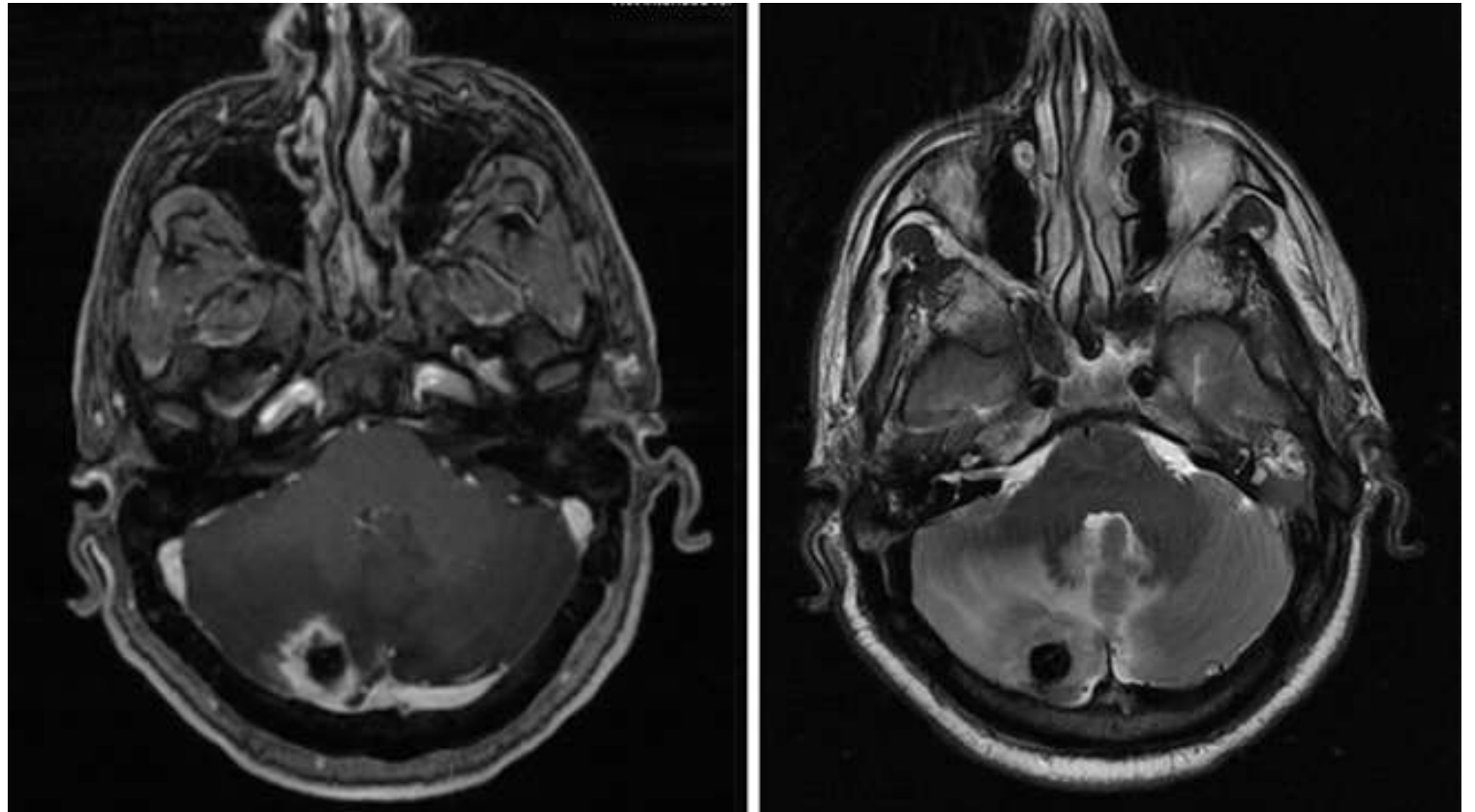
| | |
|------------|---------------------|
| WBC | 7.49 k/uL |
| HGB | 13.9 g/dL |
| HCT | 42.7% |
| PLT | $177 \times 10^9/L$ |
| Neutrophil | 57.9% |
| Lymphocyte | 24.2% |
| Monocyte | 5.7% |
| Eosinophil | 11.6% (↑) |
| Basophil | 0.5% |

Kalsifiye meningiom?

Atipik infektif süreç ?



- Atipik infeksiyon
 - Granülom?
 - Parazit?
- Malignite



Olgu 2

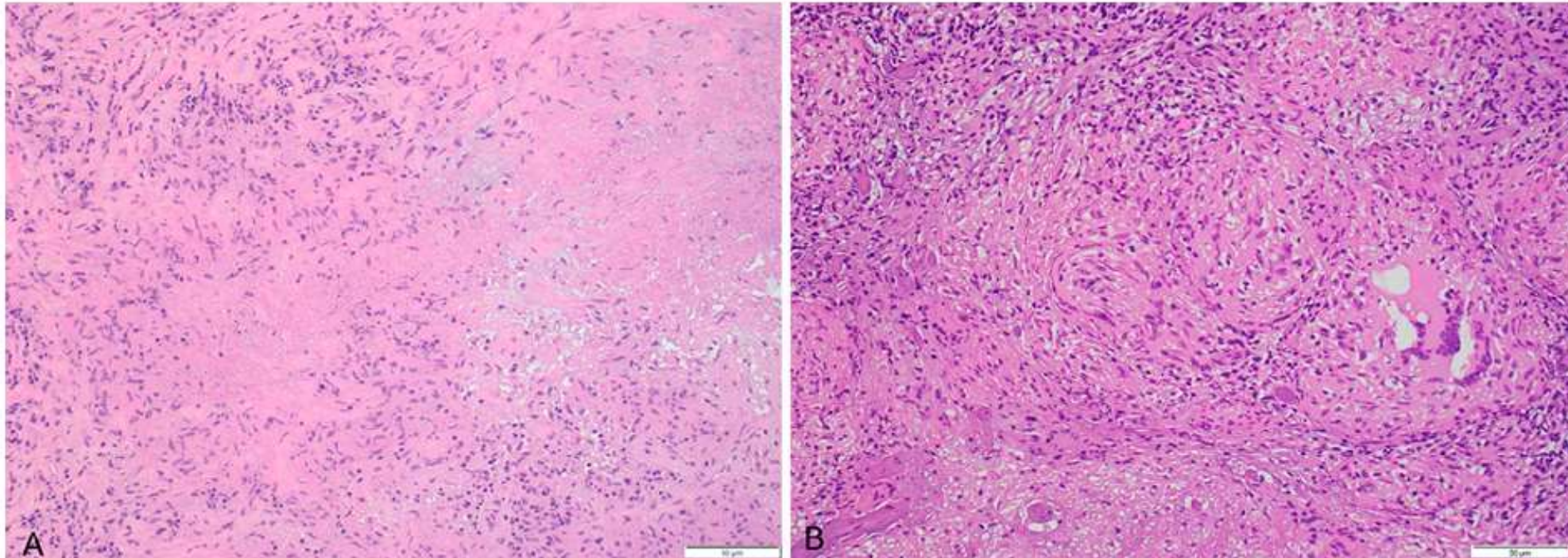
- **QuantiFERON**
- Toksoplazma
- Sistiserkoz
- Aspergilloz
- 1,3-beta D gluklan

Negatif

- Toraks /Batın BT – **kalsifiye mediastinal, hiler, and mezenterik lenf düğümleri görülmüş**, metastaz lehine bulgu yok
- Serebellar lezyon nedeniyle BOS alınması uygun görülmemiş
- Hasta operasyon için ikna edilmiş

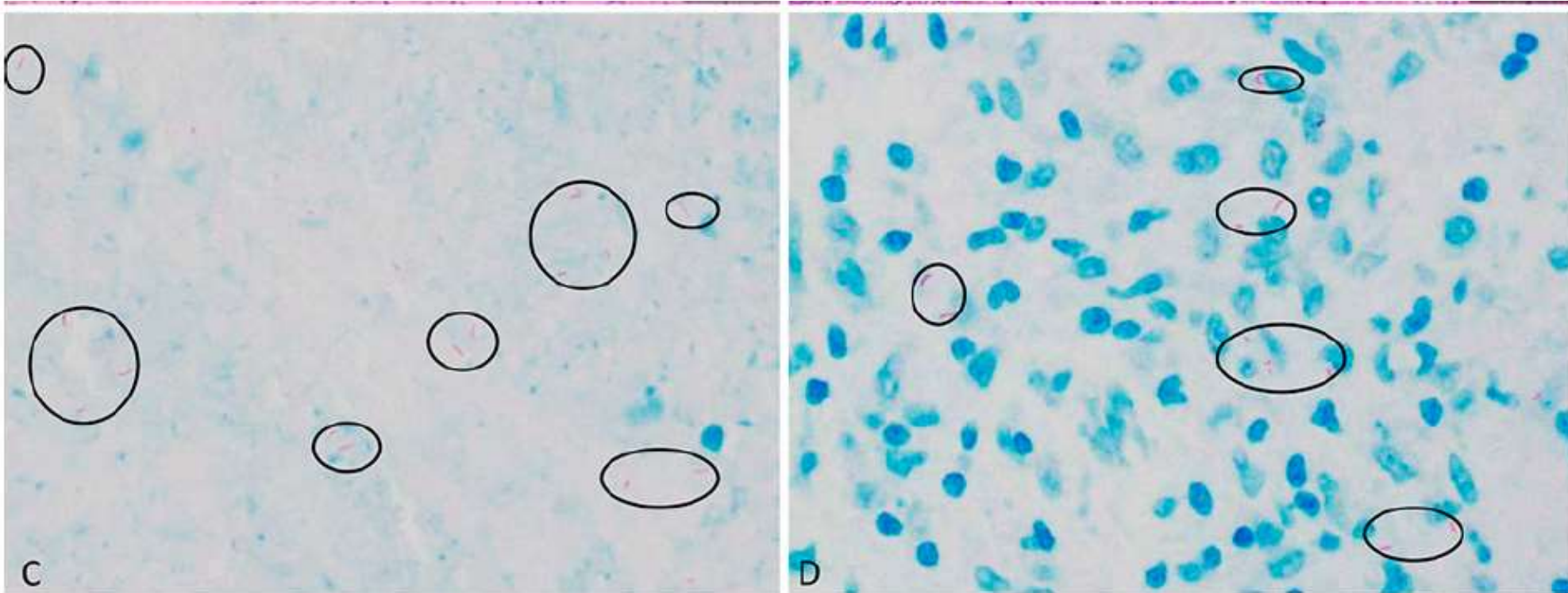
Olgu 2

- Büyük kalsifiye kitle eksize edilmiş
- Patoloji
 - Nekrotizan granülomatöz inflamasyon



Olgu 2

- ARB pozitif



Tüberküloz menenjitisi/meningoensefalitinde

- TDT veya
- IGRA

testlerin negatif olması beklenen sonuç mu?

Tüberküloz menenjitinde TDT pozitiflik oranı

- 50 TB menenjitli çocuk hastada TDT pozitifliği - % 44

(% 42 BCG, % 68 malnütrisyon)

Mahadevan B. Indian J Pediatr. 2005

- 185 TB menenjitli çocuk hastada TDT pozitifliği - %19

(%33.5'inde ailede TBC öyküsü, %24.3'ünde BCG skarı var)

Güneş A. Ital J Pediatr. 2015

- 180 TB şüpheli menenjitli hastada - % 17

Kültür pozitif hastalarda % 19

Yaşayan hastalarda 60 gün içinde TDT tekrarlanınca % 62 pozitif ($p < 0.001$)

Şuur açık hastalarda % 36, komadaki hastalarda % 12 ($p = 0.01$).

Kilpatrick ME. J Egypt Public Health Assoc. 1996

TDT konversiyonu

- Başlangıç TDT sonrası booster için ikinci TDT (1-4 hafta sonra) yapılmış kişide
 - TDT negatif iken **en az 6 mm artış** göstermesi ve **pozitifleşmesi**
 - Pozitifleşme olmasa bile **10 mm ve üzeri** artış olmasıdır

BCG aşısından bağımsız olarak **TDT sonucu 6-14 mm olan ve pozitif** olarak değerlendirilen hastalar

- HIV enfeksiyonu, AIDS
- Diyaliz yapılan kronik böbrek yetmezliği
- Uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış bireyler (en az 2 hafta, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları)
- Organ ya da hematolojik transplantasyon yapılanlar
- Bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar
- Retikuloendotelial sistem malignitesi olanlar

Tüberküloz menenjitli hastaları kapsayan 12 çalışmanın (376 hasta ve 493 kontrol) meta analizinde

- Kan IGRA
 - Duyarlılık % 74 (95% CI: 0.65-0.82), Özgüllük % 78 (95% CI: 0.68-0.86)
- BOS IGRA
 - Duyarlılık % 79 (95% CI: 0.71-0.85), Özgüllük % 95 (95% CI: 0.88-0.98)

TABLE 3 | Comparison of conventional and novel diagnostic tests for tuberculous meningitis performed on CSF specimens.

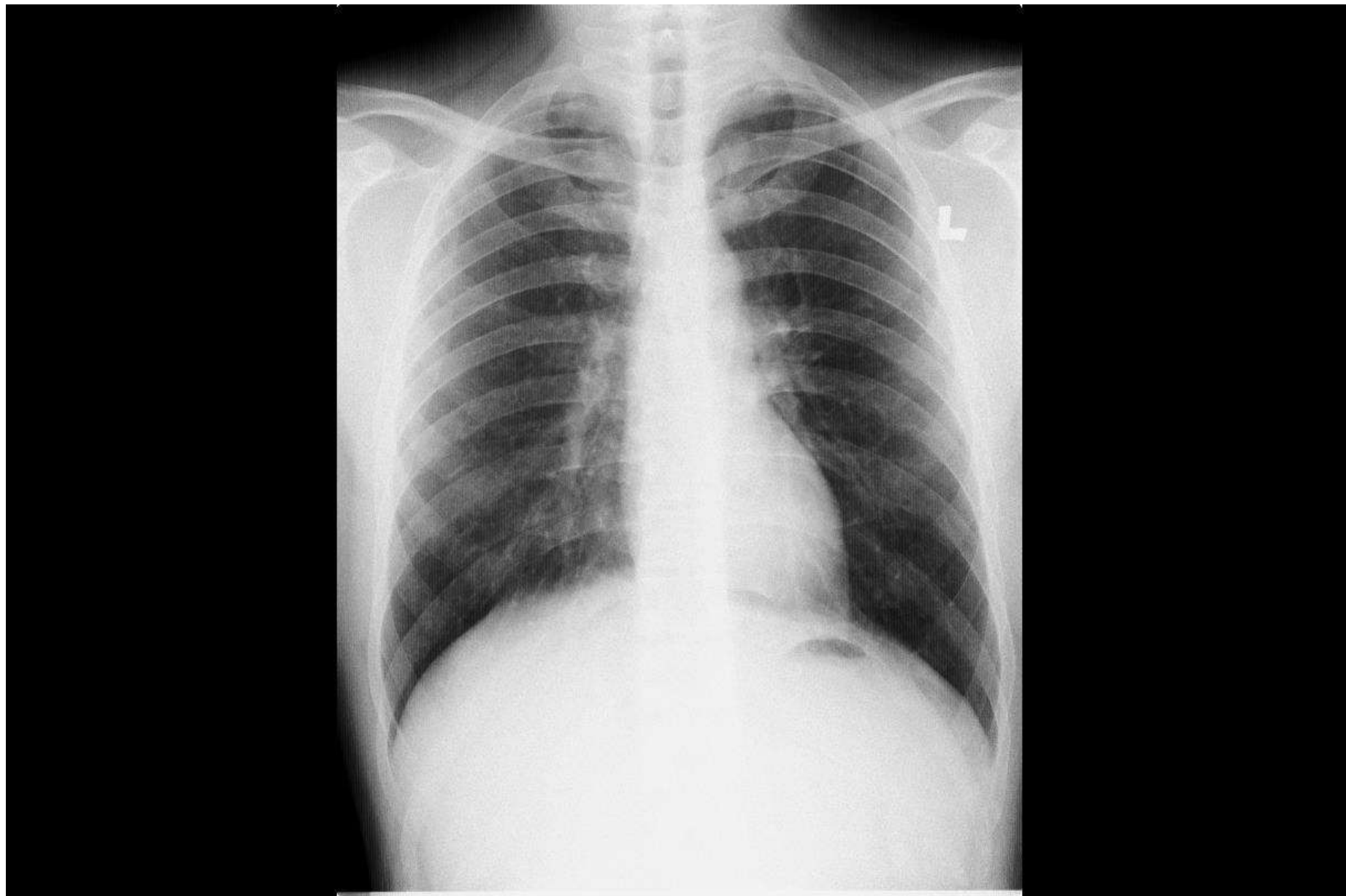
| Diagnostic test in CSF specimens | Sensitivity (%) | Specificity (%) | Comments | References |
|--|-------------------------|-------------------------|---|--|
| Microbiological diagnosis | | | | |
| Ziehl-Neelsen | 10-40 | 100 | Sensitivity substantially improved by meticulous microscopy of large volumes of CSF(>6 ml). | Bahr et al. (2019); Heemskerk et al. (2018) |
| Mycobacterial culture | 50-60 | 100 | Takes at least 2 weeks (and, in many cases, up to 6 weeks): clinicians cannot afford to wait for culture results before treating patients. | Bahr et al. (2019); |
| Nucleic acid amplification tests (NAATs) | | | | |
| Xpert MTB/RIF | 50-70 | 95-100 | Good "rule in" test, but it does not appear to be adequate to rule out TBM. The requirements of trained laboratory staff and high costs. Requires further evaluation. | Jyothy et al. (2019); Slane and Unakal (2021) |
| LAMP | 88-96 | 80-100 | | Modi et al. (2016); Siddiqi et al. (2019); Kwizera et al. (2019) |
| Amplacor TB PCR test | ~40 | 90-100 | | Poplin et al. (2020) |
| MTD | 86 | 99 | | Pormohammad et al. (2019) |
| Immune response-based diagnosis | | | | |
| ADA | 60-90 | 80-90 | Variable results, cannot differentiate purulent meningitis from TBM. | Pormohammad et al. (2017); Ekermans et al. (2017) |
| CSF IGRAs | 79% (95% CI: 0.71-0.85) | 95% (95% CI: 0.88-0.98) | CSF IGRA is better at distinguishing ATB and has a higher ability to predict the location of <i>M. tuberculosis</i> infection, especially in TBM cases. Very few studies, small subject numbers. Furthermore, cut-off and incubation cell numbers across the studies were inconsistent. | Present |

IGRA, interferon-gamma release assay; CSF, cerebrospinal fluid; LAMP, loop-mediated isothermal amplification; MTD, The Gen-probe amplified *M. tuberculosis* direct test; ADA, adenosine deaminase; ATB, active tuberculosis.

Olgu 3

- 38 yaşında erkek
- Anti-HIV pozitif saptanmış olması nedeniyle başvurdu
- Şikayeti yok
- Ailede veya kendisinde tüberküloz geçirme hikayesi yok
- CD4 T lenfosit sayısı - 593 hücre / μ l
- HIV RNA -5120 kopya/ml
- Fizik muayene – yaygın subsantimetrik servikal-aksiller- ingunal LN dışında patolojik bulgu yok

Olgu 3



Olgu 3

- Tanı ?
- Yaklaşım?

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
AZİZ SANCAR DENEYSEL TIP ARAŞTIRMA ENSTİTÜSÜ
(ASDETAE)
TÜBERKÜLOZ MOLEKÜLER EPİDEMİYOLOJİSİ LABORATUVARI
(Vakıf Guraba Cad. 34280, Şehremini-İSTANBUL - Tel: (0212) 531 02 09, Tel&Fax: (0212) 532 41 71)

HASTA BİLGİLERİ

Adı Soyadı : ██████████ Muayene Maddesi : TAM KAN
H.Prot. / Tub.No : 129499 / 12008908 Mat. Geliş Tarihi : 18/09/2023 13:05:04
Hasta Kurumu : ÜCRETLİ HASTALAR Bulgu Tarihi : 22/09/2023 14:06:00

TAHLİL SONUÇLARI

Tüberküloz Spesifik İmmunreaktivite Testi (Human IP-10 BD OptEIA plağı ESAT6, CFP10, espA, espD, espR antijenleri) (Değerler pg/ml cinsindedir.)

| <u>Nil</u> | <u>TB Ag</u> | <u>Mitogen</u> | <u>(TB Ag - Nil)</u> | <u>(Mitogen - Nil)</u> | <u>Sonuç</u> |
|------------|--------------|----------------|----------------------|------------------------|--------------|
| 85,4 | 9909,3 | 28276,1 | 9823,9 | 28190,7 | POZİTİF |

(*)(nil <= 8000) ve (TB Ag - Nil) >= 280 ve (TB Ag - Nil) >= Nil/4

Doç. Dr. O. Kağan KÖKSALAN
Belge No:33100

Olgu 3

Tanı

- Tüberküloz infeksiyonu (Latent tüberküloz)

Olgu 3

| Tablo 6.2. Latent tüberküloz enfeksiyonu için tedavi rejimleri | |
|---|--|
| Tedavi rejimi | Öneriler |
| INH 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg/gün) + piridoksin (B6 vitamini) 25-50 mg/gün | 6-9 ay TB prevalansı yüksek olan ülkelerde 9 ay |
| RIF 600 mg/gün veya RFB (dozu kullanılan ART'ye göre) | 4 ay ART ile etkileşim kontrol edilmeli |
| RIF 600 mg/gün veya RFB + INH 5 mg/kg/gün (maksimum 300 mg/gün) + piridoksin (B6 vitamini) 25-50 mg/gün | 3 ay ART ile etkileşim kontrol edilmeli |
| RIF 600 mg haftada 2 gün + INH 900 mg haftada 2 gün + piridoksin (B6 vitamini) 300 mg/haftada bir gün | 3 ay ART ile etkileşim kontrol edilmeli |

- CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre / μ l ve
- IGRA negatif olsaydı yaklaşımınız ne olurdu?

- CD4 T lenfosit sayısı > 200 hücre / μ l olduktan sonra
- IGRA testi tekrarlanmalıdır

- Siz olsaydınız bu hastada latent TB taramasında hangi testi seçerdiniz?
 - IGRA
 - TDT

- TDT

- BCG aşısı uygulanmış kişilerde ve tüberküloz dışı mikobakteriler ile infekte olanlarda yanlış pozitif sonuç
- İleri evre immün yetmezliği olanlarda da yanlış negatif sonuçlar elde edilmesi nedeniyle TDT yerine

IGRA testlerinin seçilmesi önerilmektedir.

- Ancak TDT ile kıyaslandığında özgüllüğü daha yüksek olan IGRA'nın da ileri evre immün yetmezlik durumunda duyarlılığı azalır
- *M kansasii*, *M marinum*, *M szulgai*, ve *M riyadhense* enfeksiyonlarında pozitif olabilir
- İkisinin bir arada kullanılması önerilmiyor

- QuantiFERON sonucu : Belirsiz

Nasıl yorumlanmalı, ne yapılmalı?

- Nil kontrolüne yüksek İFN-γ yanıtı ya da
- Mitojene yetersiz yanıt

BELİRSİZ sonuç olarak değerlendirilir

- Yetersiz İFN-γ salınımı - HIV infeksiyonu, malignite, renal disfonksiyon
 - Hastada heterofil antikorların varlığı, romatolojik hastalıklarda
 - Teknik nedenler
-
- Test tekrarlanmalı
-
- Sonuç yine belirsiz kalırsa
 - Klinik şüphe devam ediyor, ya da latent infeksiyon dışlanması gerekirse TDT yapılır