

En Zor Olgum II: Ne Öğrendim?



KLİNİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Dr. Buse KOÇ

Doç.Dr. Nagehan Didem SARI

SBÜ İstanbul Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları Ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

- ▶ 43 y erkek hasta acil servise bilinç bulanıklığı, öksürük, kusma ve diyare yakınması ile başvurdu.
- ▶ Yakınlarından alınan anamneze göre üç haftadır devam eden baş ağrısı ve kulak akıntısı, son 3 gündür olan öksürük şikayetleri mevcut,
- ▶ Hastanın yakınmalarına şuur bulanıklığı eklenmesi üzerine acil servise getirilmiş.

- ▶ Özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yok
- ▶ 20 paket/yıl sigara kullanımı var
- ▶ Alkol, madde kullanımı yok
- ▶ Evli, 3 çocuđu var

Acil servise başvurusunda Glasgow Koma Skoru 8 (E1, V2, M5)

- ▶ Ateş 37.5 KTA 95/dk
- ▶ Kan basıncı 192/86 mmHg Oksijen satürasyonu %96
- ▶ Yapılan fizik muayenede ense sertliği müphem, meninks irritasyon bulgusu yok.
- ▶ Batın rahat, defans rebound yok. Sistemik muayenesinde ek özellik saptanmıyor.

Laboratuvar tetkiklerinde;

- ▶ **Lökosit sayısı: 13470/mm³ (N: 4000-10000/mm³)**
- ▶ **Nötrofil sayısı: 11920/mm³ (N: 2000-7000/mm³)**
- ▶ Lenfosit sayısı: 1040/mm³ (N: 1000-4000/mm³)
- ▶ Hemoglobin: 13.1 g/dL (N: 12-16 g/dL)
- ▶ Trombosit: 165000/mm³ (N: 100000-400000/mm³)

- ▶ Üre: 44 mg/dL (N: 19-44 mg/dL)
- ▶ Kre: 1 mg/dL (N: 0,7-1,2 mg/dL)
- ▶ eGFR: 92 mL/dk (N: >60 mL/dk)
- ▶ ALT: 16 U/L (0-41 U/L)
- ▶ AST: 32 U/L (0-40 U/L)
- ▶ **Glukoz: 195 mg/dL (N: 74-106 mg/dL)**
- ▶ **Sodyum: 130 mmol/L (N: 136-145 mmol/L)**

- Acil serviste çekilen kontrastsız beyin ve abdomen BT görüntülemelerinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmıyor.
- Göz dibi incelemesinde papil ödemi yok
- Mevcut bulgular ile lomber ponksiyon yapılıyor.

LP materyali makroskopik olarak pürülan görünümde;

- **Beyaz küre: 28 hücre/mikroL**
- Mononükleer: 4 hücre/mikroL (%15)
- **Polimorfonükleer: 24 hücre/mikroL (%85)**

Glukoz: 20 mg/dL

Eş zamanlı PUKŞ: 190mg/dL

Klor: 105 mmol/L (110-130mmol/L)

Protein:1500 mg/dL (150-450 mg/dL)

- Acil serviste seftriakson 1x2 gr IV uygulanan hasta bilinç ve hemodinami takibi ihtiyacı olması üzerine yoğun bakıma interne ediliyor.

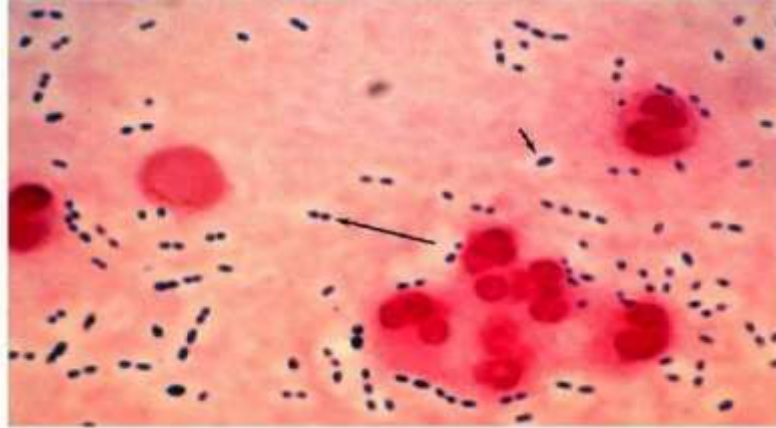
► Otojen kaynaklı menenjit ön tanısıyla

Meropenem 3x2 gram IV/gün ve vankomisin 4x500mg IV/gün tedavisi başlanıyor.

Alınan BOS örneđi

- ▶ Gram boyama ve kültür ekimi,
- ▶ EZN boyama ve mikobakteri PCR, mikobakteri kültürü,
- ▶ Multipleks PCR çalışmaları için mikrobiyoloji laboratuvarına da ulaştırılıyor.

Acil serviste alınan BOS örneğinin Gram boyamasında çok sayıda lökosit ve Gram pozitif diplokoklar görülüyor.





Koyun kanlı agarda *S.pneumoniae* kolonileri

Parametre Adı	Sonuc	Birim	Normal Değerler	Önceki Sonuc
BOS Kültürü	ÜREME OLDU			Grafik
İstenen Tetkik :BOS KÜLTÜRÜ - BOS kültürü				
İstem Açıklama :BOS KÜLTÜRÜ				
İncelenen Örnek :				
Sonuç :ÜREME OLDU				
Açıklama :				
Kültür Sonucu : STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE				
Üreyen Bakteri :				
Duyarlılık :YOK				
Mikroskopi Sonucu :KINOLONLAR / DOĞAL				
Antibiyotik Adı Sonuç				

Klindamisin..... DİRENÇLİ				
Eritromisin..... DİRENÇLİ				
Trimetoprim/sulfametaksazol..... DUYARLI				
Vankomisin..... DUYARLI				
Tetrasiklin..... DİRENÇLİ				
Moksifloksasin..... DUYARLI				
Seftriakson (menenjit)..... DUYARLI				
Seftriakson (diger)..... DUYARLI				
Benzilpenisilin (menenjit)..... DİRENÇLİ				
Benzilpenisilin (diger)..... ORTA				
DUYARLI				
Sefotaksim (menenjit)..... DUYARLI				
Sefotaksim (diger)..... DUYARLI				

Multipleks PCR

Parametre Adı	Sonuc
Cryptococcus neoformans/gattii	SAPTANMADI
Cytomegalovirus	SAPTANMADI
Enterovirus	SAPTANMADI
Escherichia coli K1	SAPTANMADI
Herpes simplex virus 1	SAPTANMADI
Herpes simplex virus 2	SAPTANMADI
Human herpesvirus 6	SAPTANMADI
Human parechovirus	SAPTANMADI
Listeria monocytogenes	SAPTANMADI
Neisseria meningitidis	SAPTANMADI
Streptococcus agalactiae	SAPTANMADI
Streptococcus pneumoniae	SAPTANDI
Varicella zoster virus	SAPTANMADI
Haemophilus Influenzae	SAPTANMADI

- Mikobakteri PCR: Saptanmadı
- EZN boyama: Mikroorganizma görülmedi

- ▶ Yoğun bakımda rutin tetkiklerinde anti-HIV reaktif saptandı,
- ▶ YBÜ takibinin 4. gününde bilinç durumunun iyileşmesi ve hemodinamik destek ihtiyacının ortadan kalkması üzerine ileri tetkik ve takip için enfeksiyon hastalıkları kliniğine devir alındı.

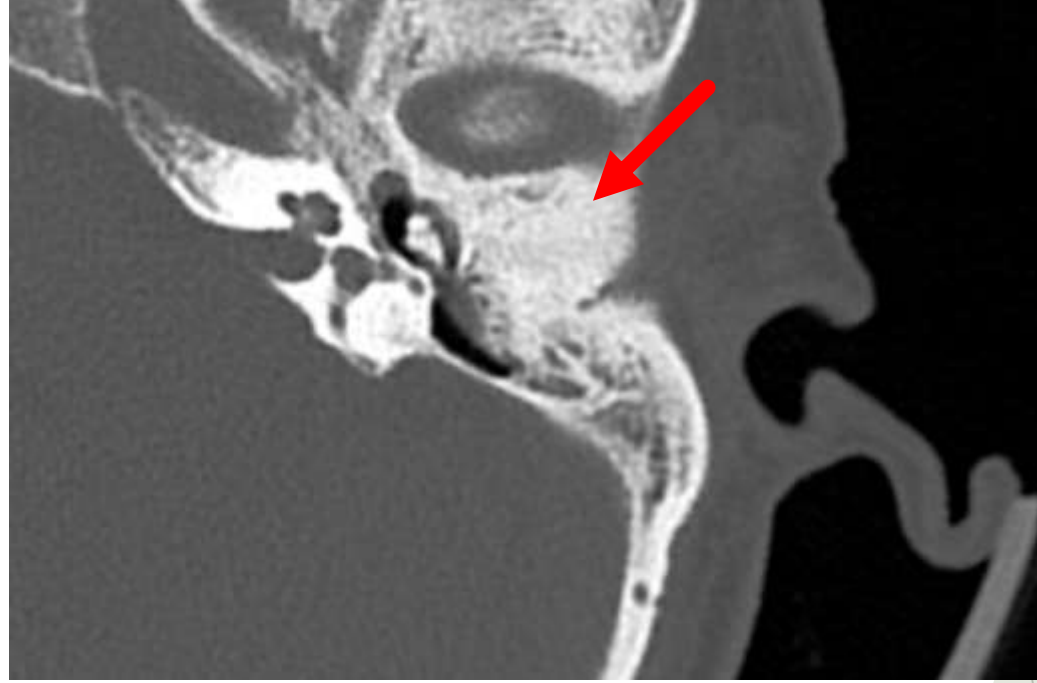
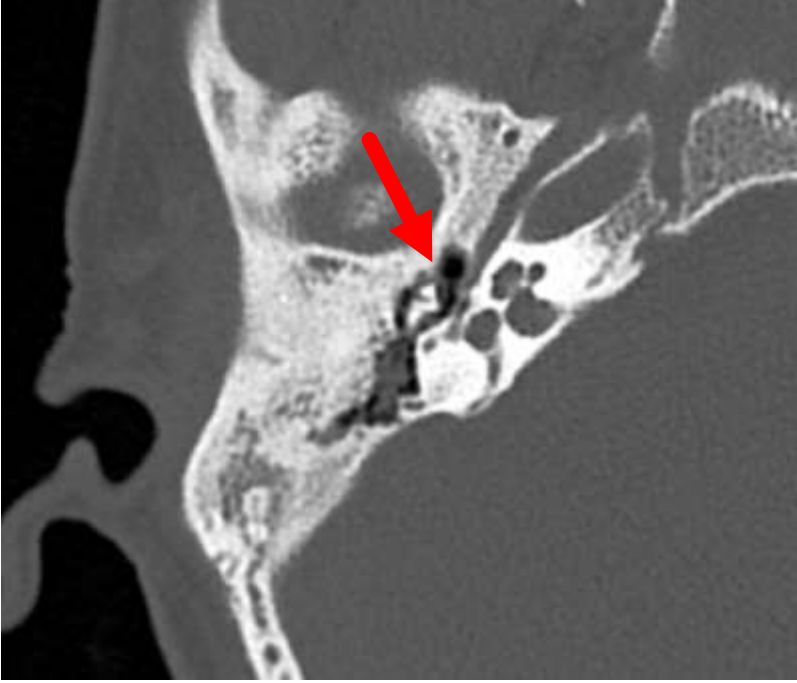
Anti HIV pozitifliđi saptanan hastadan ilk planda istenmesi gereken hangisidir?

- a. İmmun yetmezlik paneli (CD4)
- b. HIV doğrulama
- c. HIV RNA
- d. Toksoplasma serolojisi
- e. Sifiliz serolojisi

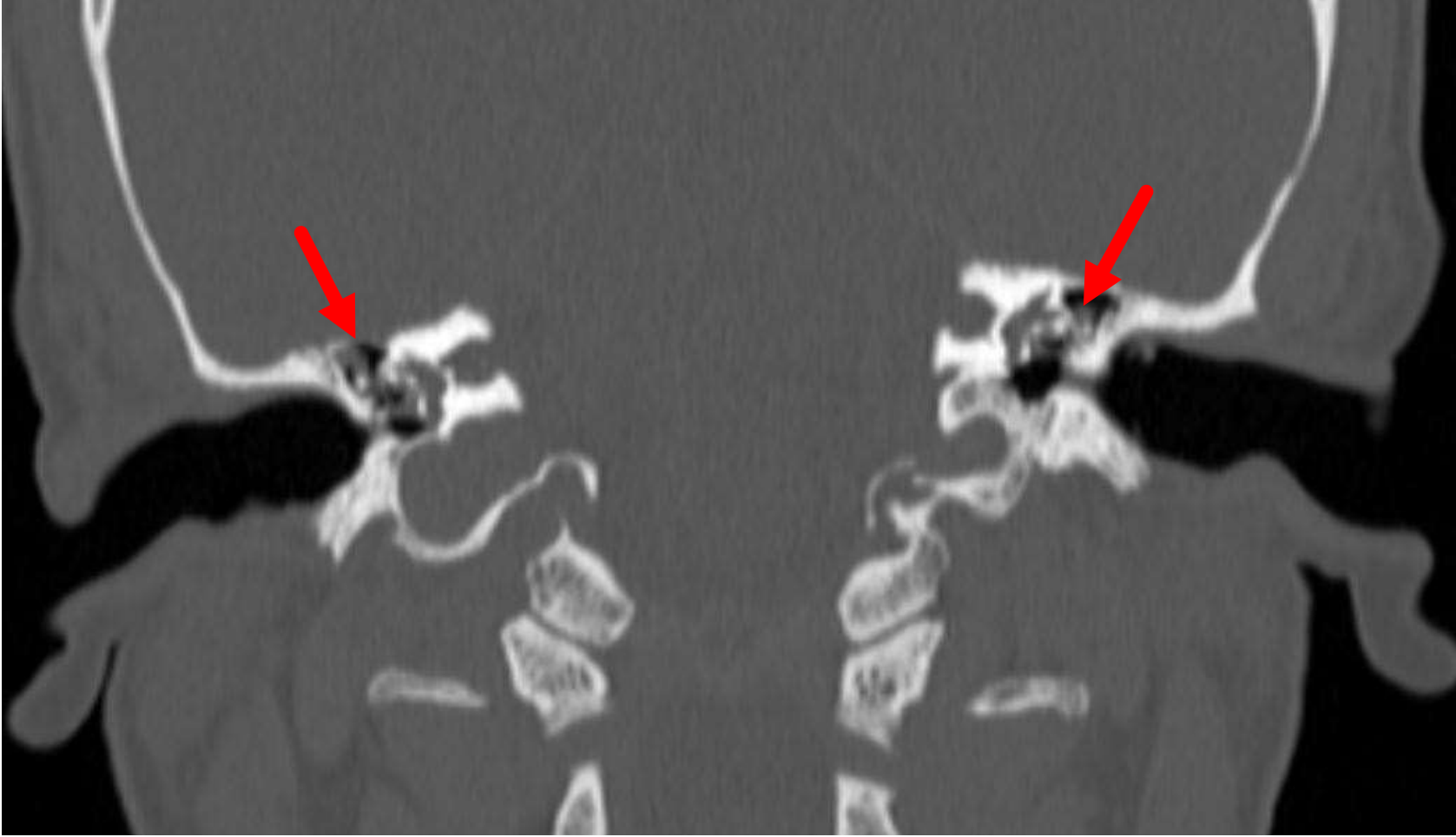


- ▶ Kulak akıntısı anamnezi olan hasta KBB ile konsülte edildi.
- ▶ KBB: Bilateral timpanik membranlarda matlık ve hava-sıvı seviyelenmeleri mevcut. Seröz otit?, Abse?
- ▶ Ayırıcı tanı açısından kontrastlı kraniyal MR ve temporal kemik BT görüntülemeleri yapılıyor.

Temporal Kemik BT



İnceleme alanına giren nazofarenks posterior duvarda mukozal doku kalınlığında hafif artış,
Paranasal sinüslerde parsiyel havalanma kaybı,
Bilateral timpanomastoid kavitelere opasifikasyon ve parsiyel obliterasyona neden olan yumuşak doku dansitesi izlenmiştir, **abse lehine değerlendirilmemiştir.**



- Temporal kemik tomografisinde bilateral timpanomastoid kavitede havalanma kaybı ve sıvı artışı

HIV tetkikleri

- ▶ Doğrulama reaktif sonuçlandı
- ▶ HIV-RNA: 51200 kopya/mL
- ▶ CD₄ T lenfosit sayısı: 139.9 h/mm³
- ▶ CD4 %: 19

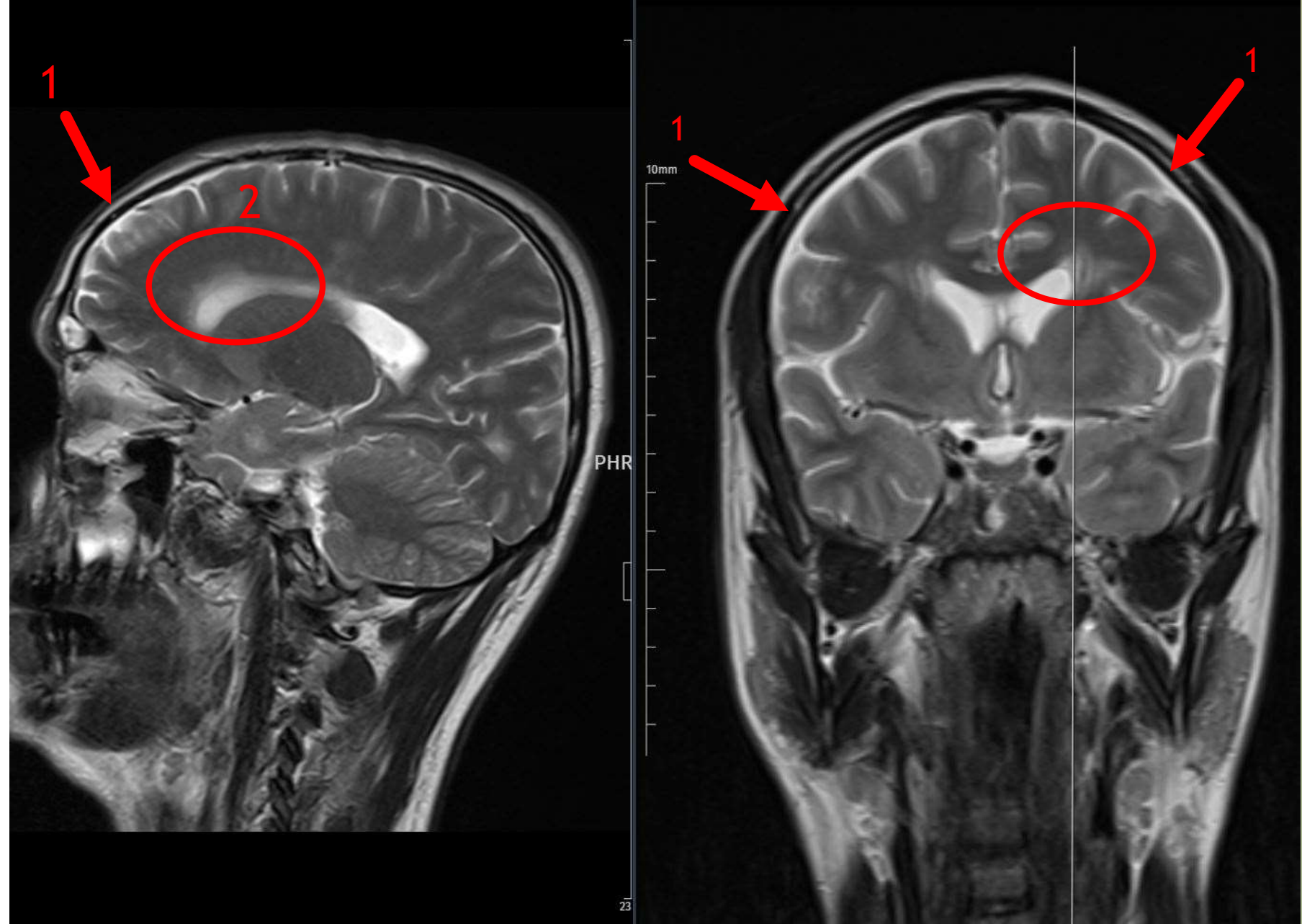
- ▶ Anti-HBs: 73.1 IU/L
- ▶ HBsAg: Negatif
- ▶ Anti HBC IgG: Pozitif
- ▶ Anti-HCV: Negatif
- ▶ Toksoplazma antikoru IgG (-), IgM(-)
- ▶ VDRL (-), TPHA (-)
- ▶ Anti-CMV IgG (+), IgM (-)

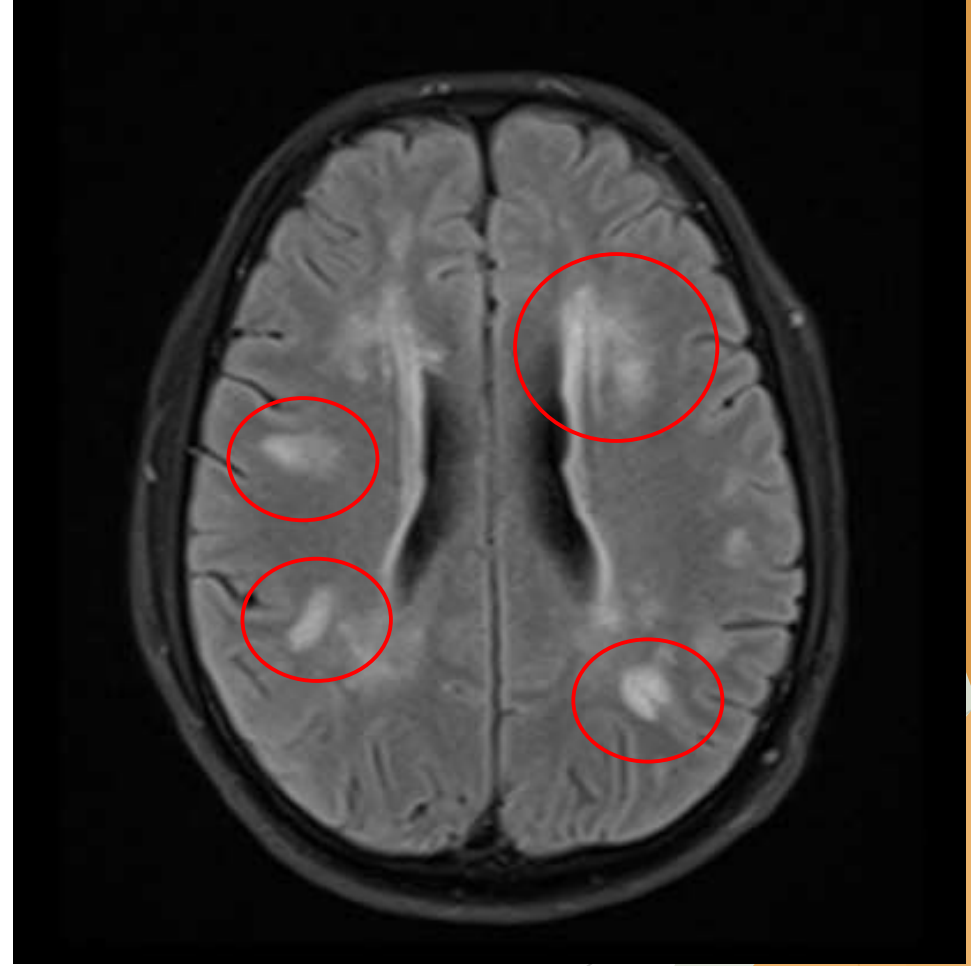
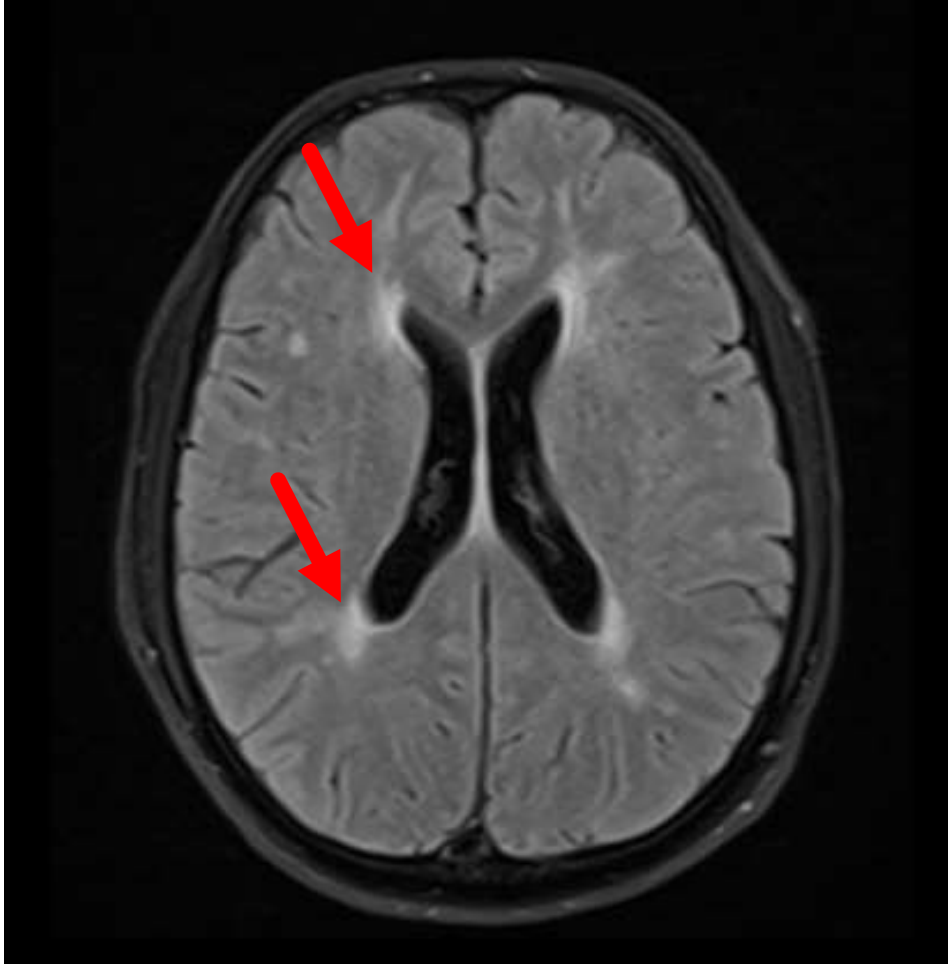
Kontrastlı Kraniyal MR

- ▶ «Bilateral diffüz her iki hemisferi çevreleyen, **yaygın kontrastlanan dural kalınlaşma** ile uyumlu alan izlenmiş olup leptomeningeal ve pakimeningeal inflamasyon-infiltrasyon yönünden ekarte edilememiştir.
- ▶ Her iki serebral hemisferde sentrum semiovalede, her iki lateral ventrikül korpuslar ve ön-arka boynu komşuluğunda, ponsta ve sol pariyetal lob jukstakortikal yerleşimli ventriküle dik uzanımlı T2A-FLAIR serilerinde **hiperintens plak** ile uyumlu görünüm mevcuttur.
- ▶ Olgunun tanımlanan lezyonları **Edinsel İmmün Yetmezliğe eşlik eden spesifik meningoensefalit** bulgularını düşündürmektedir. »

(1) T2A sekansında
Sagittal ve koronal
kesitlerde dural
kontrastlanma artışı

(2) Lateral ventrikül
komşuluğunda
hiperintens lezyon



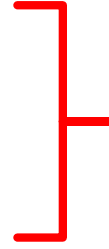


T2A-FLAIR sekansında lateral ventriküller komşuluğunda ve ak maddede dağınık hiperintens plaklar

- ▶ Görüntülemeler ve KBB konsültasyonu sonrası meropenem tedavisi 7. gününde kesildi.
- ▶ Hastane başvurusunun 10. gününde Tenofovir alafenamid fumarat + emtrisitabin + biktegravir (biktarvy®) tedavisi ve trimetoprim-sulfametoksazol (bactrim forte®) 1*1 tb profilaksisi başlandı.

- ▶ Kontrastlı kranial MR sonrasında hasta nöroloji ile konsülte edildi.
- ▶ LP tekrarlanarak nörolojinin etyolojiye yönelik önerdiği tetkikler de gönderildi.

- ▶ NMO IgG indeksi,
- ▶ MOG IgG,
- ▶ Oligoklonal bant incelemesi;
- ▶ JC Virus PCR
- ▶ BOS ve serum kriptokok antijeni
- ▶ BOS VDRL istendi.
- ▶ Mikobakteri kültürü, PCR ve EZN boyama da tekrarlandı.



- Otoimmün,
- Paraneoplastik,
- Demiyelinizan sendromlar

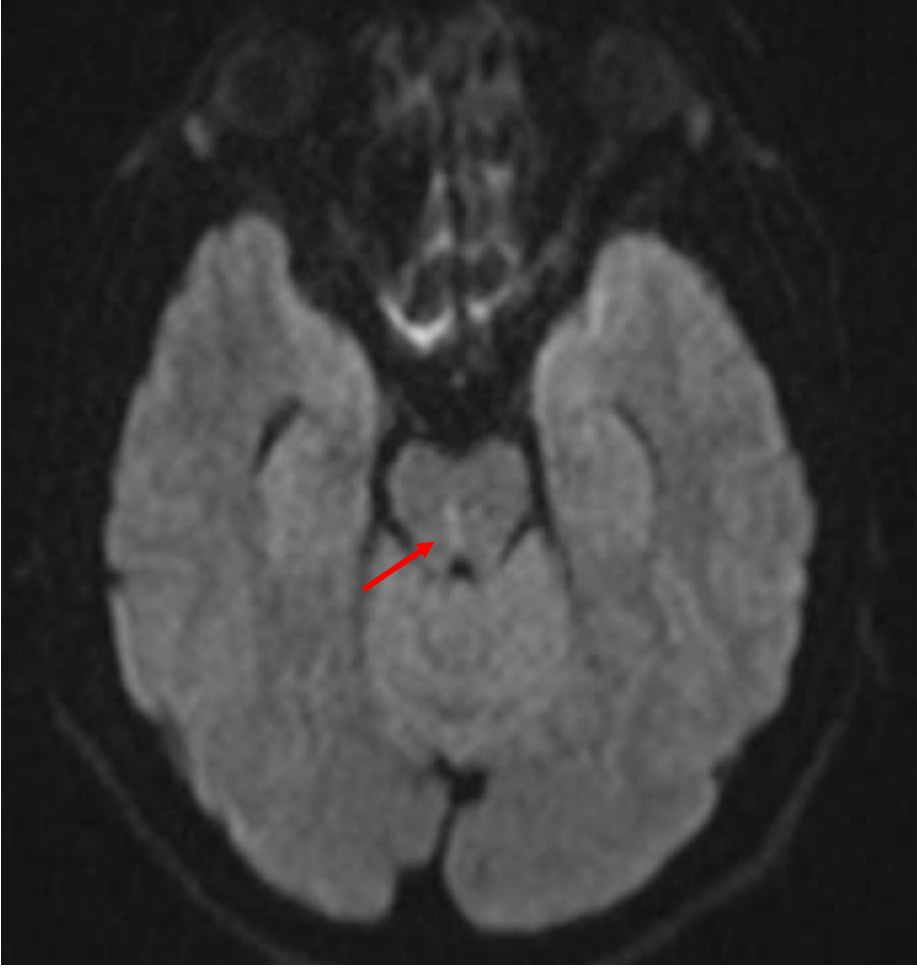
Yapılan ikinci lomber ponksiyonda

- ▶ BOS'ta 30 lökosit/ml (%70 mononükleer) ve
- ▶ Protein 1370 mg/dL (N:150-450 mg/dL)
- ▶ Glukoz 96 mg/dL (PUKŞ: 155 mg/dL)

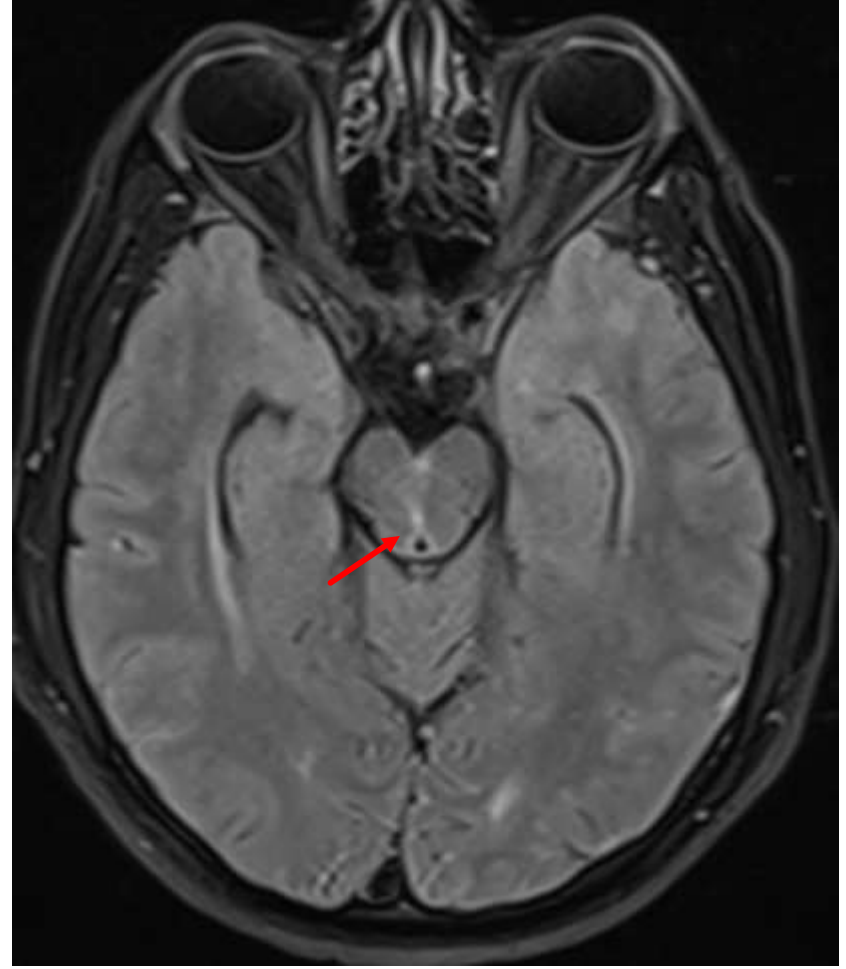
- ▶ Biyokimyasal inceleme doğal, kültür üremesi yok, multipleks PCR'da etken saptanmıyor.

- ▶ JC Virus PCR: Saptanmadı
- ▶ BOS ve serum kriptokok antijeni: Negatif
- ▶ BOS VDRL: Negatif
- ▶ Mikobakteri PCR: Negatif, EZN boyamada mikroorganizma yok, mikobakteri kültüründe üreme olmadı.
- ▶ Paraneoplastik, otoimmün ve demiyelinizan hastalık panelleri negatif sonuçlandı.
- ▶ Vankomisin tedavisi 14 güne tamamlanarak kesildi.

- ▶ Olgunun takibinin 17. gününde, antiretroviral tedavinin 7. gününde sol gözde pitozis gelişmesi üzerine çekilen difüzyon MR'da mezensefalik postero-median alanda kliniğini açıklayan difüzyon kısıtlılığı saptanması üzerine nöroloji tarafından öncelikle akut inme olarak değerlendirildi.
- ▶ Beyin ve boyun BT anjiyografi, ekokardiyografi görüntülemelerinde patoloji saptanmadı.
- ▶ Trombofili ve vaskülit panelleri negatif sonuçlandı.



Mezensefalonda difüzyon kısıtlılığı



Difüzyon kısıtlılığına eşlik eden T2A-FLAIR sekansı

- ▶ Antiretroviral tedavisi başlanan ve pnömokok menenjitisi tedavisi tamamlanan olgu,
- ▶ Akut inme açısından yapılan tetkikleri negatif sonuçlandıktan sonra nöroloji tarafından **menenjite sekonder vaskülopati** olarak değerlendirildi, pulse steroid tedavisi verilmek üzere nöroloji kliniğine devir edildi.

- ▶ Olgunun diffüzyon kısıtlılığı açısından çekilen MR görüntülemelerinde lezyon yükünün azaldığı ancak sayıca artmış olduğunun görülmesi üzerine
- ▶ Nöroloji kliniği tarafından pulse steroid tedavisinin 5. gününde LP tekrarlandı.

	Lomber ponksiyon-1, Acil servis	2. LP, 10 gün sonra	3. LP, Hastane yatışının 3. haftası, ART'nin 10. günü
Hücre sayımı <i>Mononükleer</i> <i>Polimorfonükleer</i>	28 lökosit 4 MNL 24 PMNL (%85)	30 lökosit 24 MNL (%80) 6 PMNL	19 lökosit 19 MNL (%100) 0 PMNL
Glukoz	20 mg/dL	97 mg/dL	77 mg/dL
<i>Eş zamanlı PUKŞ</i>	195 mg/dL	155 mg/dL	145 mg/dL
Protein	1500 mg/L	1370 mg/L	1171 mg/L

- ▶ Tekrarlanan lomber ponksiyonda ılımlı pleositoz ve protein yüksekliğinin sebat ettiği görüldü;
- ▶ Diğer sebeplerin dışlanması ile birlikte mevcut durum *HIV meningoensefaliti* olarak değerlendirildi.
- ▶ Pulse steroid tedavisi sonrası sol gözdeki pitoz ve sağ gözdeki içe bakış kısıtlılığı belirgin olarak düzeldi.

- Takibinin 3. ayında CD₄₊ T lenfosit sayısı 1311 (%27.9), HIV-RNA: 36 kopya/mL. Bulguları sekelsiz iyileşen olgunun enfeksiyon hastalıkları ve nöroloji poliklinik takipleri devam etmekte.

- ▶ HIV MSS hücrelerini bulaş sonrası ilk hafta enfekte eder
- ▶ BOS'ta HIV RNA en erken 8. günde tespit edilebilir
- ▶ Etkili ART'ye rağmen, virus MSS hücrelerinde varlığını devam ettirerek, nörolojik ve nörokognitif defisitlere yol açar
- ▶ Nöroaksın tüm seviyelerini etkiler

- ▶ Dolaşımdaki enfekte monositler veya CD4+ lenfositler aracılığı ile MSS'ye girer
- ▶ MSS hücreleri içinde yerleşir ve çoğalır
- ▶ Kronik immünaktivasyon ⁽¹⁾
- ▶ HIV ile yaşayan bireylerde nörolojik komplikasyon oranı %40-50
- ▶ %10'unu santral sinir sistemi semptomlarıyla HIV tanısı alır ⁽²⁾
- ▶ Otopsi serilerinde ise MSS tutulum oranları %75-90

(1) Tan IL. Lancet Neurol. 2012 Jul;11(7):605-17

(2) Siddiqi OK, Agnihotri S, Koralnik IJ. Neurologic diseases caused by human immunodeficiency virus type 1 and opportunistic infections. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 2014:1690-1706



ELSEVIER

BIAM
British Infection Association

www.elsevierhealth.com/journals/jinf

Bacterial meningitis in patients with HIV: A population-based prospective study



Kiril E.B. van Veen^{a,b}, Matthijs C. Brouwer^a,
Arie van der Ende^c, Diederik van de Beek^{a,*}

- ▶ HIV ile yaşıyan kişilerde bakteriyel menenjit riski 8 kat daha fazla
- ▶ Klinik prezentasyon, etken organizma ve prognoz açısından anlamlı bir fark yok ancak,
- ▶ Nörolojik komplikasyonlar düşük CD₄₊ T lenfosit sayısı ile ilişkili bulunmuş.

HIV-1 enfeksiyonunda MSS tutulumları

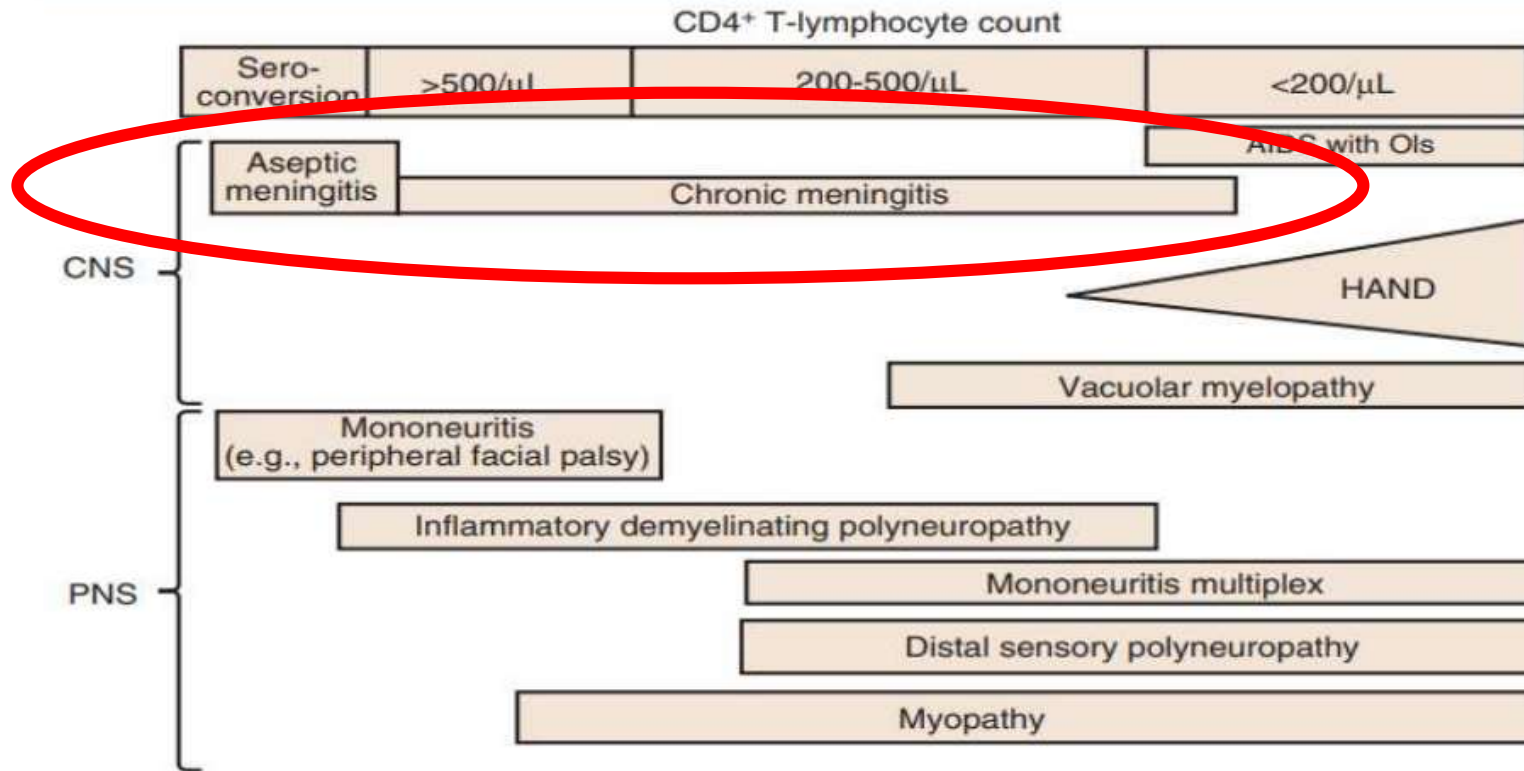
Fırsatçı Enfeksiyonlar	Ko-enfeksiyonlar	Direkt HIV ile ilişkili durumlar
Tokoplazma ensefaliti	Tüberküloz	Akut menenjit
Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)	Sifiliz	Kronik menenjit
Kriptokok menenjit	HSV	HİNBH (HIV-ilişkili nöro bilişsel hastalık, HAND)
CMV ensefaliti	Toplum kaynaklı menenjitler	Periferik nöropati
Primer MSS lenfoması		Vakuoler miyelopati

MSS ve HIV ilişkili patolojiler

Kitlesele Lezyonlar	Beyaz cevheri tutanlar	Meninksli tutanlar
Toksoplazmoz	HIV ensefalopatisi	HIV meningoensefaliti
TBC	CMV ensefalopatisi	Kriptokokkal menenjit
Kriptokokkoz	PML	Tüberküloz menenjiti
Primer MSS lenfoması		Bakteriyel/Viral menenjitler
Bakteriyel/fungal apseler		
Sifilitik gom		
Nörosistisarkoz		
CMV ensefalit (nadir)		

	Primary infection	Early (>500 CD4/mm ³)	Midstage (200–500 CD4/mm ³)	Advanced (<200 CD4/mm ³)
Systemic events		Sero-conversion illness	Persistent generalized lymphadenopathy ITP, Reiter's and other autoimmune disorders	Tinea, oral candida, sinusitis, other minor OIs <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, <i>Mycobacterium avium</i> complex, other major OIs Kaposi sarcoma, non-Hodgkin lymphoma, other neoplasms
Neurological events		CNS sero-conversion syndromes	HIV-related meningitis: aseptic (acute or recurrent) or chronic Asymptomatic CSF abnormalities: elevated protein, lymphocytic pleocytosis, normal glucose	HIV-associated dementia Cryptococcal meningitis Cerebral toxoplasmosis PML Primary CNS lymphoma CMV-E Vacuolar myelopathy CMV-PR
		PNS sero-conversion syndromes	Zoster radiculitis (shingles)	
		Inflammatory demyelinating polyneuropathies	Mononeuritis multiplex (MM)	CMV-MM
			Nucleoside neuropathy and zidovudine myopathy Inflammatory myopathy	Distal symmetrical polyneuropathy

HIV1 ve Nörolojik Tutulum



Omar K. Siddiqi, Shruti Agnihotri, and Igor J. Koralnik. Neurologic Diseases Caused by Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Opportunistic Infections. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition, 2020

HIV meningoensefaliti

- ▶ HIV enfeksiyonunun seyrinde başka bir nedenle açıklanamayan menenjit-ensefalit tabloları ile karşılaşılabılır.
- ▶ Sıklıkla serokonversiyon döneminde akut menenjit tablosu ile karşımıza çıksa da, enfeksiyonun her döneminde kronik aseptik menenjit ile prezente olan HIV meningoensefaliti görülebilir.
- ▶ *Baş ağrısı ve meninks irritasyon bulgularına kognitif bozuklukların eşlik etmediği,*
- ▶ *BOS incelemesinde protein yüksekliği, ılımlı lenfositik pleositoz ve normal glukoz seviyeleri görülen olgularda ayırıcı tanıda yer almalıdır.*

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EĞİTİM



ARAŞTIRMA HASTANESİ

İlginiz için teşekkür ederiz...

