



**EGE
MİKROBİYOLOJİ
GÜNLERİ**

**LABORATUVARDAN
KLİNİĞE- 3**

**24-25 Aralık 2010
Denizli**


Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
<http://emg3.pau.edu.tr>

*Toplantı sunumları
Dr.Ayşın Zeytinoğlu*

Ege Mikrobiyoloji Günleri - 3
Laboratuvaradan Kliniğe Santral Sinir Sistemi Enfeksiyonları

**Santral sinir sistemi
enfeksiyonlarına neden olan
viral etkenlerin laboratuvar
tanısı**

Prof.Dr.Ayşın Zeytinoğlu
24.12.2010 Denizli



- ü Akut menenjit ve ensefalitin
en sık etkeni virüsler
- ü Viral menenjit ve ensefalit yılda
10-20/100 000 kişi
⇒ akut - kronik
- q Hızlı seyirli, sekeller ↑, ölüm



Viral SSS enfeksiyonu etkenleri

Akut menenjit

enterovirüsler (nonpolio)
arbovirüsler
HV - HSV 2 (diğerleri)
LCMV
HIV
adenovirüs
parainfluenza tip 3
influenza virüs
kızamık virüsü
Diğer viral postinfeksiyöz SSS
sendromları etkenleri

Ensefalit

Sporadik: HSV, kabakulak virüsü,
VZV, CMV, Herpes B virüs, HIV,
kuduz virüsü
Salgın yapanlar: enterovirüsler,
dođu-batı at ansefaliti virüsü,
St.Louis ansefaliti virüsü, Japon
ansefaliti virüsü, Toscana virüsü
Avrupa ensefalit virüsü,
Kaliforniya ensefalit virüsü,
Nipah virüs, batı nil virüsü
Yavaş seyirli:
rubella, kızamık virüsü, JCV



En sık görülen aseptik menenjit ve ensefalit etkenleri enterovirüsler (koksakivirüs, ekovirüsler) herpes simpleks virüs ve arbovirüslerdir.



Viral SSS enfeksiyonu tanısı

Klinik

Mevsim, yolculuk, toplum prevalansı, yaş, meslek, kamp yapma, hayvanlarla temas, immunsupresyon durumu, sporadik olması, fokal nörolojik bulgular

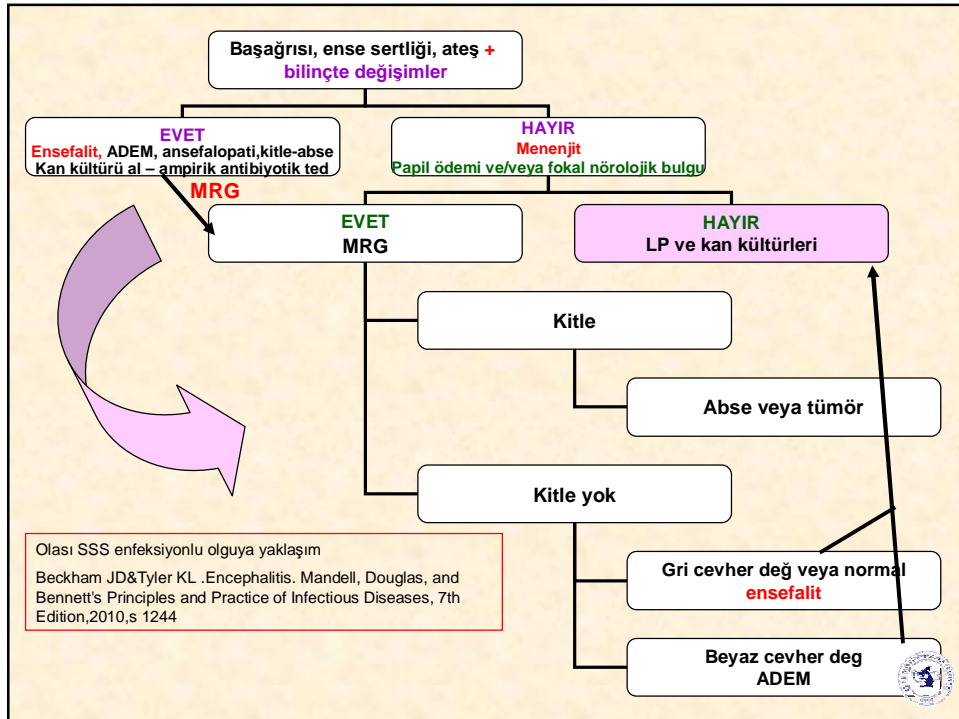
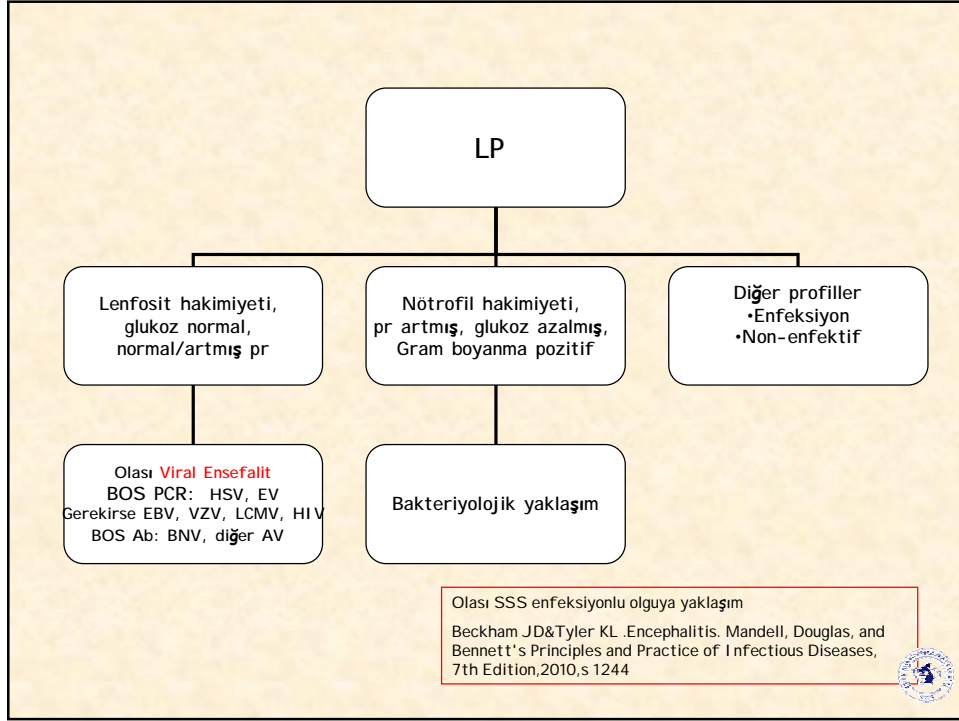
**BOS
biyokimyası/sitolojisi**

BOS hücre sayısı:
genellikle 100-1000/mm³
6-48 saat sonra lenfosit hakimiyeti
İlimli protein ↑, ilimli glukoz ↓ veya N

Ancak etkenin belirlenmesinde yetersizdir




Ege Mikrobiyoloji Günleri-3



Ege Mikrobiyoloji Günleri-3


	n	Yöntem	Aseptik menenjit	Ensefalit
Kupila 2006 CME Turku	144	PCR, virüs kültürü, Ab menenjit -%43 ve ensefalit-%17' sinin tanısı PCR ile kondu	%66 + EV %26 HSV 2 %17 VZV %8 (1/3 döküntü yok)	% 36 + VZV %12 HSV 1 %9 arbovirüs %9 (kene kaynaklı)
Gaeta 2009* New Microbiol Roma	146 (+ 9 diğer nörohist)	HV DNA realtime PCR Guillian barre (2):CMV (biri + HHV6) Miyelit/polimiyelozadiküit (2):VZV, CMV ALS (1): HHV6 HIV+SSS kompl (3)- HHV6/EBV	HV ~ % 29.5 aseptik menenjit / meningoensefalit	43 + VZV- 13 HSV1- 12 EBV- 6 HHV6- 4 HSV2- 4 HSV1+VZV-2 HSV1+HSV2-1 EBV+HSV2 -1

*Kantitasyon önemli



	Olgu sayı	Yöntem	Aseptik menenjit	Ensefalit
Zeytinoglu 2000, Flora	21	BOS HSV DNA PCR		HSV1 DNA %19
Sayiner 2003, Clin Microbiol Infect 2003	31	BOS HSV DNA ve EV RNA	HSV DNA % 9.7 EV RNA % 38.7	
Güney, Diagn Microbiol Infect Dis 2003	68	BOS EV PCR ve virüs kültürü	EV PCR %63 Virüs kültürü %53	
Mülayim 2005, Türk Nör Derg	56	BOS HSV DNA PCR n=34		HSV 1 DNA %29.4
Altuglu 2006, Eur J Clin Microbiol Infect Dis	30	BOS HSV DNA PCR		HSV 1 DNA %20

Dr. İlknur Kılıç (uzm tezi) 2009: viral SSS öntanı n=66
EV RNA 1/66 hücre kültürü: 3/66



Viral SSS enfeksiyonları özgül tanısı



Hızlı, duyarlı, özgül tanı

- q Gereksiz tedaviyi↓
- q İnvaziv, pahalı ek testleri↓
- q Hastane kalış süresi↓
- q Epidemiyolojik veriler toplanır
- q Koruyucu çalışmalar



EFNS Rehberi - EJM 2010:17:999

Viral meningoensefalitte tanı yöntemlerinin ve tedavinin derlenmesi

ÖZETİ

Tanı	Bulgu	Öneri Düzeyi	Kanıt Sınıfı
LP	Hücre: 5-500 BKH (lenfosit), ksantokromik olabilir, Glukoz: normal (nadir ↓) Pr: >50 mg/dl	A	II
Seroloji	BOS ve serum	B	II
PCR	BOS'ta tanı koydurucu. Enfeksiyonun erken döneminde yalnızca negatif olabilir (ilk 2 gün)	A	I
EEG	Erken ve duyarlı yaklaşım. Özgül değil. Fokal anomalileri saptar.	C	III
MRG/CT	MRG CT'den daha duyarlı. T2 ve FLAIR görüntülerinde ↑ sinyal yoğunlukları gösterir	B	II
Virüs kültürü	Nadir		
Beyin biyopsisi	Özgüllüğü yüksek. Rutinde yapılmamakta	C	III

Kanıt sınıfı

I- AS kullanılmış- prospektif- geniş- kör tanı çalışması

II- kısıtlı sayıda olgu, prospektif/ iyi planlanmış retrospektif, geniş, kontrollü- kör tanı çalışması

III- retrospektif- olgu ve kontrol sayısı kısıtlı, kör

Öneri düzeyi

A- en az bir I/ iki II KS kabul edilmiş çalışma ile

B- en az bir II/ III KS çalışma

C- en az iki KS III çalışma

**Ag saptama
yok**



Enterovirüs

ü Aseptik menenjitlerin ~ % 20-65 (erişkin)

ü Ülkemizde aseptik menenjitlerde EV RNA %38.7-63
(Sayiner 2003, Güney 2003)

ü Etiolojisi saptananların ~ %90'ı non-polio enterovirüs
Koksaki B2 ve B5
Ekovirüs 4, 6, 9, 11, 16, 30
Enterovirüs 70 ve 71

ü >60 serotip, Ab testleri sorunlu



Enterovirüs

- ü Yaz ve sonbaharda daha sık
 - ü Klinik bakteriyel menenjit ile aynı tablo
 - ü YD morbidite %70, mortalite %10
büyük çocuk ve erişkinde daha selim seyirli
ISH ciddi seyreder
 - ü MRG (rombensefalitli hastalarda beyin sapında öz tegmentumda lokalize yüksek yoğunluklu lezyonlar)
 - ü Destek tedavi
- * X ile ilişkili agammaglobulinemisi olan hastalarda kronik menenjit yapabilir.



Enterovirüs

Virüs kültürü

Duyarlılık düşük - % 50-70

Üreme geç: 3.7- 8.2 gün

- ü BOS'ta virüs yükü az (10-1000 TCID₅₀/ml)
- ü Bazı virüsler üretilemez- koksakivirüs A
- ü Hiçbir hücre tipi tüm genusu optimum saptama kapasitesinde değil
- ü Virüsün nötralize olması

BOS dışı örneklerden izolasyon: tanıyı destekler/tanısal değeri ↓

§ salgınlarda %7.5 sağlıklı bireylerde çıkartı + !



Enterovirüs

Nükleik Asit Saptama

- ü BOS EV RNA (PCR)
- ü Duyarlılık ve özgüllük > %90
- ü Saptamada⇒ viral genomun korunmuş 5'NTR bölgesi
- ü Tiplendirmede⇒ VP1 ve VP2 değişken bölgeleri
- ü Sonuç hızlı
- ü Parecho virüs saptanamıyor



Herpesvirüsler



Herpesvirüs

Herpesvirüs	Menenjit	Ensefalit	Miyelit	ADEM*
HSV 1	+	++	+	
HSV 2	++	+	++	
VZV	+	++	++	+
EBV	+	+	+	+
CMV	+	++	++	
HHV 6	+	++	+	
HHV 7	+ (?)	+ (?)		
HHV 8		+ (?)		
Herpes B virüs		+++	++	

* ADEM : Akut dissemine ansefalomiyelit (postenfeksiyöz)



Herpesvirüsler

- § Erişkin ensefalitlerin en sık etkeni HSV 1
(yıllık insidans Avrupa ve ABD 1-3 / 1 milyon kişi)
- § Viral ensefalitlerin % 10-20
- § Viral menenjitlerin %1-3
- § Ülkemizde ensefalitlerde HSV1 % 19-29
(Zeytinoğlu 2000, Mülayım 2005, Altuglu 2006)
- § Antiviral ted rağmen morbidite/mortalite↑ (>%70) sekel↑
- § Ansefalopati+/- fokal nörolojik semptomlar+ateş
→ MRG (temporal lob ödem+kanama- fokal nekrotik lezyonlar)= HSE
- § BOS HSV DNA duyarlılık %96 özgüllük %98
- § HSE öntanısı olan- NAT negatif→ 3-7 gün sonra tekrarla



HSV

Herpes simpleks virüs ve SSS enfeksiyonu

HSV 1 ensefalit

HSV 2 aseptik menenjit

%23 genital herpes öyküsü, 2-23 yılda, 3-9 atak (Tyler 2004)

tekrarlayıcı aseptik menenjit

neonatal HSV sendr SSS tutulumu



HSV

Herpes simpleks ensefaliti (HSE) tanısı

Olası Tanı

- ü MR *
- ü CT
- ü BOS : basınç, hücre ve biyokimyası
- ü EEG

Kesin Tanı

- ü BOS- HSV DNA**
- ü BOS- viral izolasyon
- ü Beyin biopsisi
- ü Serum/BOS HSV IgG ve albumin - intratekal Ab sentezi



HSV

BOS HSV DNA

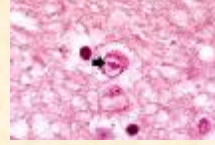
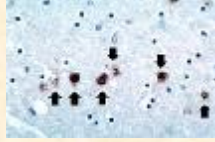
Duyarlılık %94 ↑ Özgüllük % 98-100

HSE tanısında altın standart

(Lakeman 1995, Aurelius 1991, Puchhammer-Stockl 1993, Cingue 1996, Tebas 1998, Ulusal Alerji ve Enfeksiyon Hastalıkları Enstitüsü Antiviral Çalışma grubu NIAID CASG).

BOS DNA PCR, beyin biopsisi (eski AS) ile karşılaştırıldığında
(n=54)

Ö: %94 D: % 98 PPD: %95 NPD: % 98 (Lakeman, 1995)



HSV

Herpes simpleks ensefaliti (HSE)

ü Kliniğin 15. gününe kadar BOS HSV DNA PCR

2 - 10. günde pozitiflik % 100

11- 20. günde % 30

21- 40. günde % 19

(Revello 1997)

ü Antiviral kullanılmaya başlandığında bile ilk 5-7 gün pozitif

(Jubelt 2005)

ü Kliniğin 10. gününden sonra BOS'ta intratekal Ab sentezinin gösterilmesi

ü Virüs kültürü: duyarlılık <%5 neonatal HSE (% 25-40)

NAT yanısıra yardımcı test

Beyin biopsisinden % 45



HSV

BOS HSV DNA avantajı ;

HSE - hafif veya atipik seyreden tablolarda (% 10-17)
tanıda anlamlı (Whitley 1982, Domingues 1997, Tyler 2004)

NAT öncesi özgül tanısı konulamayan SSS hastalıkları

- ü beyin sapı ensefaliti
- ü miyelit
- ü multifokal/yaygın ensefalit- çocuklarda
- ü neonatal ensefalit

q Seropozitif sağlıklı kişilerde BOS HSV DNA saptanmaz
(Tyler Ann Neurol 1994, Davis-Tyler J Neurol Neurosurg Psychiatry.2005)



HSV

BOS HSV DNA (+) ile

- ü artan yaş
- ü CT'de fokal lezyonlar
- ü bilinç düzeyi
- ü Glaskow koma skalası ile anlamlı bir korelasyon

(Domingues 1998)

- ü BOS pr düzeyi
- ü lökosit sayısı
- ü EEG
- ü Glaskow Koma skalası
- ü Disfazi
- ü fokal/genel nöbetlerle bir ilişki Ø

(Lakeman 1995)



HSV

Mülayim S Türk Nöroloji Dergisi 2005,11(4):377

Ocak 1998- Nisan 2003 , viral ensefalit YBU n= 56
34 olguda BOS HSV DNA bakıldı- 10/34 + (% 29.4)

HSV DNA + ve - değerlendirildiğinde

- § bilinç değişikliği, nöbet tipleri, motor kayıp, afazi, klinik bulgular, EEG ve BOS bulguları ile **anlamli bir fark saptanmadı**
- § HSV DNA + olgularda MRG'da patoloji saptama oranı ($p=0.001$) ve kötü prognoz oranı ($p=0.0001$) ile anlamli bir ilişki saptandı



HSV

BOS HSV DNA

- ü Semptomların başladığı ilk 24 saat içerisinde yalancı negatiflik (Weil 2002)
 - ü Semptomların başladığı ilk 72 saatte alınan örneklerde negatif sonuç alınırsa başka bir tanı konuncaya kadar başlanan ampirik antiviral tedavi kesilmemeli.
 - ü Tanı yine konulmadıysa test 72 saat sonrasında yinelenmeli
- *Yatıştan sonra hemen ampirik asiklovir başlanır
10mg/kg x 3 IV (14-21 gün)
- *Antiviral tedavi mortaliteyi % 70 \Rightarrow % 20'ye düşürür
sekel oranı ↓



HSV

BOS NAT- Kriterleri

- § HSV1 ve HSV 2 için korunmuş bölgeler
- § test 20 kopya/mL saptayabilmeli
- § internal kontrol ve kontroller
- § pozitif sonuçlar restriksiyon enzim analizi, sekans analizi ile desteklenmeli
- § kontaminasyon önlemleri
- § laboratuvar bu testler için bir yeterlilik programına üye olmalı

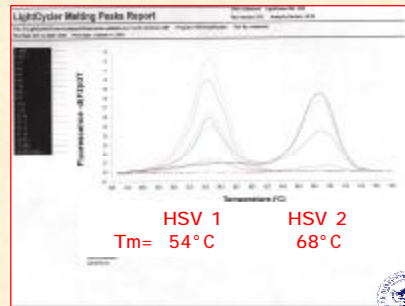


HSV

	Hedef gen bölgesi
HSV	TK UL23, gB UL24, DNA polimeraz UL30, UL36, DNA bağlayan pr UL42, gC UL44, gG US4, gD US60

HSV DNA bakıldıysa tiplendirme

- nested PCR- tipe özgü primerlerle
- restriksiyon enzim analizi ile
- tipe özgü problemlerle
- erime eğrisi analizi



HSV

BOS HSV DNA yalancı (-)

ü semptomların erken döneminde örneğin alınması

(Weber 1996)

ü antiviral tedavide > 5. gün örneğin alınması

ü PCR inhibitör varlığı (Hb vb,)

BOS pr ↑ etkilemez

(DeBiassi 1999)

ü örneğin geç çalışılması

ü seçilen yöntemin saptama sınırının yüksek olması

(Puchammer-Stockl 2000, Tyler 2004)



HSV

Altuglu Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006

ensefalit ön tanısı- BOS n=30

HSV DNA PCR

"In house" - glikoproteinB- gB (UL24) (148 bç)

BOS HSV DNA (+): 6

Patient	Yalancı (-)			Yalancı (+)		
	gB PCR	LC	RebGene	Multiplex	Tel sequence	Clinical findings
1	+	-	-	-	-	ADEM →
2	+	+	-	HSV-1	HSV-1	Consistent ^a
3	+	+	-	HSV-1	ND	Consistent ^a
4	+	+	-	HSV-1	ND	Consistent ^a
5	+	+	-	Indeterminate	HSV-1	Consistent ^a
6	+	+	+	HSV-1	HSV-1	Consistent ^a

^aConsistent with HSV encephalitis
ADEM acute disseminated encephalomyelitis, gB PCR in-house method, LC LightCycler PCR, ND not sequenced due to inadequate target



HSV

Kantitatif BOS HSV DNA

- klinik ile ilişki (Domingues 1998)
- prognoz ?
- tedavi izleminde anlamlı

Ü Tedavi ile 2 haftada BOS DNA düzeyinde belirgin ↓
(Aurelius 1993, Anderson 1993, Skoldenberg 1996, Domingues 1998)

Ü Antiviral tedavi sonunda ve 14. günde BOS HSV DNA'nın pozitif kalması kötü prognoz göstergesi

(Kimura 1992, Whitley 2002)



HSV

Ü Domingues 1998;
Viral yük ↑ ve morbidite/mortalite korelasyonu +

	> 100 kopya/mm ³	< 100 kopya/mm ³
Semptomların süresi	6.5±3 gün	3.8±3 gün
Bilinç bulanıklığı	% 100	% 43
CT bulguları +	% 100	% 15
Mortalite	% 11	-
Ciddi sekel	% 63	% 14



HSE mikrobiyolojik tanı önerileri-I

(Boivin G, Herpes 11 S 2, 2004)

- ü Erişkinde HSE- virüs izolasyonu rutinde önerilmez. Neonatal HSV enf'da virüs izolasyonu ek test olarak önerilir (K1)
- ü HSE'de BOS'ta HSV DNA PCR en güvenilir ve non invaziv bir testtir. Bu yöntem viral izolasyona ve intratekal Ab sentezinin gösterilmesine tercih edilir (K1)
- ü HSE'nin hızlı tanısında antikor testleri önerilmez. Retrospektif tanıda ve NAT testlerinin negatifleştiği dönemde yararlı olabilirler (K1)

K1: iyi planlanmış, randomize, kontrollü klinik çalışmalar

K2: iyi planlanmış, randomize olmayan, kohort/olgu kontrollü analitik çalışmalar

K3: klinik deneyime, çalışmalara ve uzman komiteleri raporlarına dayanan uzman görüşü

HSV



VZV-SSS enfeksiyonu

VZV

- I SH'da ensefalit (HIV/AIDS HAART öncesi SSS enf % 1-4)
- serebellar ataksi (suççeği komplikasyonu 1/400 olguda)
- çocukta progressif ölümcül ensefalit
- kafa tabanı ensefaliti, menenjit ve miyelit (I SH)
- fasiyel paralizi ve Ramsey Hunt sendromu (VZV DNA ile)

Herpes Zoster;
servikal/toraksik miyelit
Menenjit, ensefalit (döküntüsüz de olabilir)

*Pediatrik ensefalit - Finlandiya en sık etken

Tanı - BOS

ü VZV DNA**

ü intratekal VZV Ab sentezi, IgM

ü virüs izolasyon - nadir (zona ve I SH daha ↑)

Zoster sine herpete;

döküntüsüz, uzamış radiküler ağrı

BOS VZV DNA + (Bergstrom 1996,Burke 1997)

SSS VZV enf BOS VZV DNA

antiviral tedavi izleminde negatifleşir

(Cinque 1997)

	Hedef gen bölgesi
VZV	Xbal-M fragmanı, TK, gen 28 ve 29,major DNA bağlayıcı pr



VZV

HSV dışı herpes ensefalitleri mikrobiyolojik tanı önerileri

(Boivin G, Herpes 11 S 2, 2004)

ü VZV ile ilişkili SSS hastalığında BOS VZV DNA pozitifliği tanı koydurtur. Zoster ile ilişkili SSS enfeksiyonunda ise konu netleşmemiştir, daha çok çalışmaya gereksinim vardır.

Herpes zoster tablosu geçirenlerde SSS enfeksiyonu olmadan da BOS'ta VZV DNA PCR pozitif olabilir

(K3- öneri için araştırma gerekli)

K3: klinik deneyime, çalışmalara ve uzman komiteleri raporlarına dayanan uzman görüşü



EBV - SSS enfeksiyonu

EM - SSS enf ~ %1 (Gilden 2007)

- Menenjit
- ensefalit, ansefalomyelit
- Serebellit
- Transvers miyelit
- Optik nörit
- Kranial nöropati
- Guillian-Barre sendr
- Küçük duysal veya otonomik nöropati sendromları
- SSS lenfomaları - AIDS ile ilişkili Primer SSS lenfoması: PSSL (HIV/AIDS'te %5-10)

Tanı; BOS-
ü EBV DNA**

ü intratekal EBV antikorları sentezi (nadir)
(Bennett 1996)

Dokuda - EBV DNA, EBER, LMP

Çocukta EM akut dönemde

BOS EBV DNA + olabilir (Weber 1996)

Diğer sss enf sırasında ebv dna pozitifliği - subklinik reaktivasyon/- kantitasyonla ayırım!

PSSSL BOS EBV DNA

D: %83-100 Ö:%88-100

(Arribas 1995, Cinque 1993ve1996, d'Arminio 1997)

- radyoloji öncesi pozitif, ancak lenfoma olmayan olgularda da BOS DNA + 'liği olabilir! Subklinik reaktivasyon!, kantitasyonla ayırım! (DNA < 10³)

PSSSL kemoterapi yanıtı için

EBV DNA kantitatif izlem (Antinori 1999)

	Hedef gen bölgesi
EBV	BMLF1,BRLF1,EBNA1, BamHI -W



EBV

HSV dışı herpes ensefalitleri mikrobiyolojik tanı önerileri- (Boivin G, Herpes 11 S 2, 2004)

- AIDS'le ilişkili primer SSS lenfoması tanısında BOS EBV DNA PCR testi tanı koydurucudur (K2)

K2: iyi planlanmış, randomize olmayan, kohort/olgu kontrollü analitik çalışmalar



CMV- SSS enfeksiyonu

Konjenital CMV enf:

SSS bulguları + Hepatosplenomegali+ trombositopeni

Tanı - İlk üç haftada

- idrar, tükürük BOS, kan -
NAT, virüs izolasyonu, IgM, Ag saptama
- BOS DNA **

ISH: HIV/AIDS, Transplantasyon alıcıları

ensefalit, miyelit, retinit, poliradikülit

Tanı: BOS'ta DNA ** , virüs izolasyonu, Ag saptama

Klinik gidiş ve ted izlemi kantitatif CMV DNA!

*Otopside SSS enf: HIV/AIDS %10-30, tx alıcısı %2



CMV

HSV dışı herpes ensefalitleri mikrobiyolojik tanı önerileri

(Boivin G, Herpes 11 S 2, 2004)

- BOS CMV DNA PCR testi pozitifse CMV SSS enfeksiyonu tanısı koydurtur. CMV miyelitinde BOS'ta virüs izolasyonu ek olarak yardımcı testtir (K2)
- BOS'ta CMV DNA düzeylerinin kantitasyonu hastanın ciddiyetini saptamada, klinik gidişi değerlendirmede ve tedavinin izleminde yardımcıdır (K3- öneri için araştırmalara gereksinim var).

K3: klinik deneyime, çalışmalara ve uzman komiteleri raporlarına dayanan uzman görüşü



HHV 6- SSS enfeksiyonu

- Primer enf I SH çok nadir meningoensefalit (KIT-Zerr 2001)
- limbik ensefalit (Wainwright 2001)
- < 1 yaş febril konvülsiyonlarda ve febril nöbetlerde BOS HHV 6 DNA + (>%50) (Dewhurst 2004, Kimberlin 1998, Yoshikawa 2000)
- Fokal ensefalit- %6'sında BOS HHV 6 DNA (Whitley 1995)
- Roseola tablosu- beyin dokusunda HHV 6 Ag + (Portolani 1992)

Tanı

- BOS HHV 6 DNA**
- İntratekal Ab yapımı

Diğer nörolojik hastalıklarda da BOS HHV 6 DNA (+) olabilir

Sağlıklı kişinin beyin dokusunda (+)

Akut nörolojik semptomu olmayan sağlıklı çocuklarda BOS HHV 6 DNA (+)

(Studahl 2000, Luppi 1994, Caserta 1994, Chan 1999)



HHV7- SSS enfeksiyonu ?

- roseola
- ensefalit+ flasid paralizi
- menenjit+ optik nörit
- SSS tm
- ansefalopati
- febril nöbetler

	Hedef gen bölgesi
HHV 6	Major kapsit pr, BamHI , ORF 21, U67,U100, büyük tegüment pr
HHV 7	U23

BOS DNA PCR*

(Torigoe 1996, van den Berg 1999, Chan 1999,
Ward 2002, Yoshikawa 2000-2003)



HHV 8- SSS enfeksiyonu ?

- I SH- HHV 8 ensefaliti (Said 1997)
- Primer SSS lenfoması ? (Corboy 1998, Antinori 1999)

+ -

BOS DNA PCR*

- "HHV 8 ile ilişkili bir nörolojik hst yok"

(Gilden 2007)

ORF 26- en sık
ORF 25,37- D[†]
(Pellet 2002, Stamey 2001)

	Hedef gen bölgesi
HHV 8	Minör kapsit pr, -ORF 25,26,37,47,56,73



HHV 6, HHV 7, HHV 8

HSV dışı herpes ensefalitleri mikrobiyolojik tanı

önerileri

(Boivin G, Herpes 11 S 2, 2004)

- ü BOS'ta lenfotropik herpes virüs (EBV, HHV 6, HHV 7, HHV 8) DNA PCR pozitifse muhtemel ilgili herpes virüsle ilişkili ensefaliti gösterir, tanı kesin değildir (nörolojik hastalıklar dışında da BOS'ta pozitif olabilirler) (K2)
- ü SSS enf HHV 6 veya HHV 7 ayırıcı tanısı için beyin biopsisi alınır ve incelenir (K3)

K2: iyi planlanmış, randomize olmayan, kohort/olgu kontrollü analitik çalışmalar

K3: klinik deneyime, çalışmalara ve uzman komiteleri raporlarına dayanan uzman görüşü



HV ilişkili SSS enf mikrobiyolojik tanısında uzlaşma ve genel ilkeler

(Boivin G, Herpes 11 S 2, 2004)

- ü HSV, VZV, CMV tanısında BOS'ta DNA PCR önerilir (K1)
- ü Herpesvirüs NAT yapan laboratuvar bir yeterlilik programına katılmalıdır (özgüllük, duyarlılık, güvenilirlik için) (K1)
- ü BOS'ta DNA saptanmasına ek olarak retrospektif tanı konan intratekal Ab sentezi de saptanabilir (K2)
- ü Beyin biopsisi alınabildiyse, biopsi deneyimli bir nöropatolog tarafından incelenmelidir; örnekten histopatoloji, Ag saptama (immunboyama/floresan), virüs kültürü yapılır (K3)

K1: iyi planlanmış, randomize, kontrollü klinik çalışmalar

K2: iyi planlanmış, randomize olmayan, kohort/olgu kontrollü analitik çalışmalar

K3: klinik deneyime, çalışmalara ve uzman komiteleri raporlarına dayanan uzman görüşü



Arbovirüsler

- Artropodların bulaştırdığı RNA virüsleri
- Dağılımları coğrafi ve mevsimsel farklılık gösterir (özel salgınlar ör-New York BNV salgını)
- Türkiye'de BNV, Toscana virüs, Orta Avrupa ensefalit virüsü



Batı Nil Virüsü (WNV)

Kuş-sivrisinek → sivrisinekle insana

Yaz sonu-sonbahar↑

SSS bulgular 1/150 olgu, ileri yaşlarda ciddi seyirli

Tanı:

Serum/BOS IgM (flavivirüslerle Ag benzerlik!)
ilk haftada pozitifleşir

NAT (RNA) -Virüs serum/BOS'ta kısa süre kalır

New York salgınında olguların %55'inde BOS'ta ve
%14'ünde serumda RNA saptanmıştır.

* Virüs kültürünün duyarlılığı düşük



Toscana ve Avrupa ensefalit virüsü

Toscana virüsü (tatarcık humması) nörotrop özellikli virüs

- yaz aylarında menenjit ve hafif seyirli ensefalit

Tanı: serum/BOS Ab
BOS RNA PCR

AEV kene ile bulaşan flavivirüs (50/100 000)

sss enf 1/250-300 olguda

- Bifazik seyirli, sss semptomları ikinci fazda

Tanı: RNA saptama viremik dönemde (kısa)
Ab - nörolojik belirtilerin olduğu ikinci fazda
(BOS'ta 10. gününden itibaren Ab pozitif)
virüs kültürü



Teşekkürler.....





- 20 ekim 2003 Renal TX (FMF-amiloidoz) - 25y erkek
- posttransplant 24.günde, yaygın kas ağrısı, halsizlik ve bulantı-kusma
- Klinikteki izlem ve destek tedavisi sürerken, yatışının 8.gününde, klinik tabloya, fokal başlayıp jeneralize özellik kazanan konvülziyon eklendi.
- LP BOS pr hafif \uparrow glukoz N
- MRG: meningoensefalitle uyumlu
- Kanda ve BOS'ta PCR yöntemi ile CMV, enterovirus, Human Herpes Virus 6, Herpes Simplex Tip 1 ve 2 ve BNV bakıldı. BNV RNA pozitif tespit edildi.



HSV

ü HSV DNA + olgularda MRG'da patoloji saptama oranı anlamlı bulundu ($p=0.001$)

ü HSV DNA + olgularda prognoz anlamlı olarak kötü bulundu ($p=0.0001$)

24 HSV DNA (-) olgu - bir ölüm, 21 tam şifa

10 HSV DNA (+) olgu - üç ölüm, 5 ileri sekel ile iyileşme

(Mülayim S Türk Nöroloji Dergisi 2005,11(4):377)

