



ATÖLYE ÇALIŞMASI:
HIV ZOR OLGULARDA
ART YÖNETİMİ

Toksoplazmoz ve HIV

Asuman İnan

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Antimikrobiyal Yönetim Sempozyumu, 4-7 Ekim 2016, İstanbul

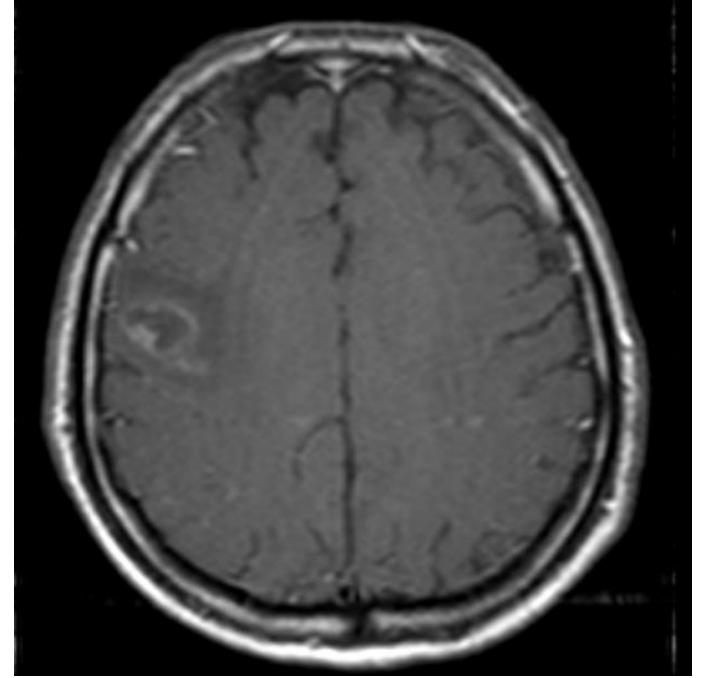
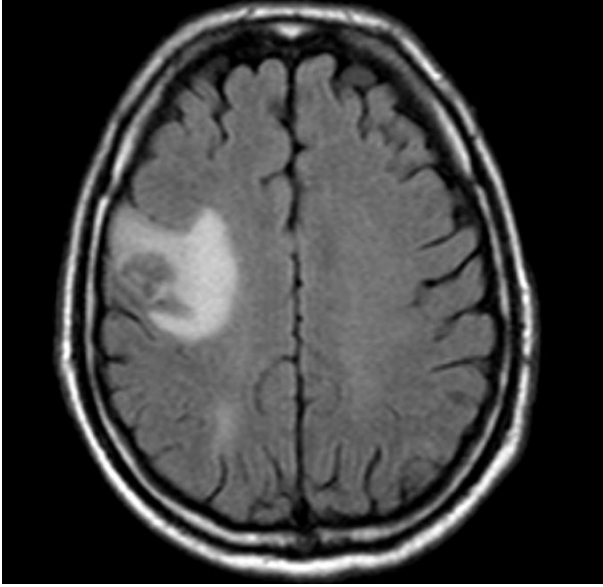
Olgu

- S.Ö, 59 yaş, Erkek
- Gemilerde aşçı olarak çalışıyor
- 1 yıldır aralıklı baş ağrısı ve konuşma bozukluğu
- 1 haftadır bu yakınmaları artmış
- Beyin BT'sinde kitle saptanması üzerine Beyin Cerrahisi Kliniği'ne yatırılmış
- Anti-HIV testi pozitif bulunan hasta kliniğimize nakil alındı

Olgu

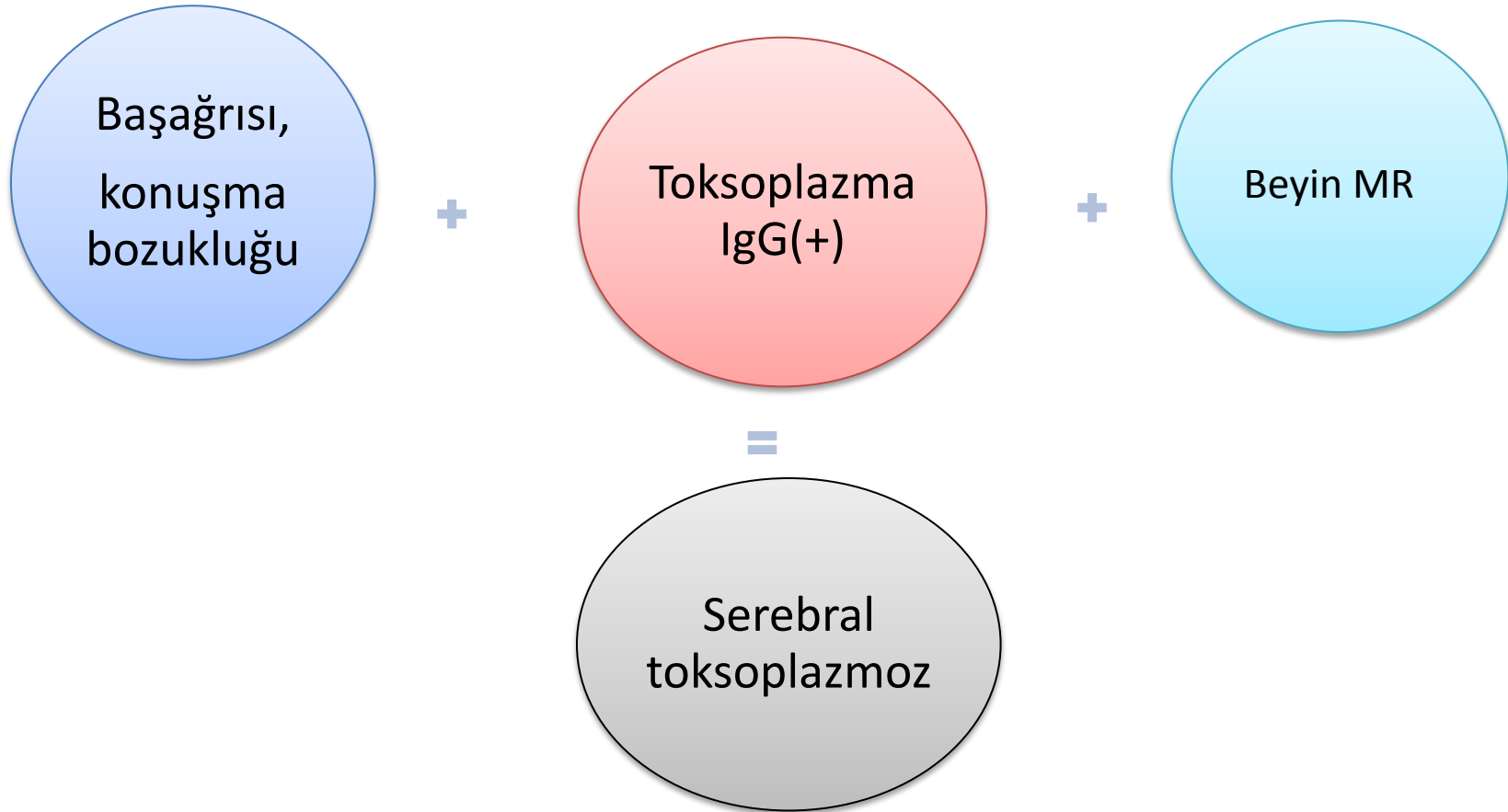
- Genel durumu iyi, şuur açık, koopere olan hastada, orofarenkste beyaz plaklar ve sol fasiyal paralizi bulguları saptandı.

Olgu

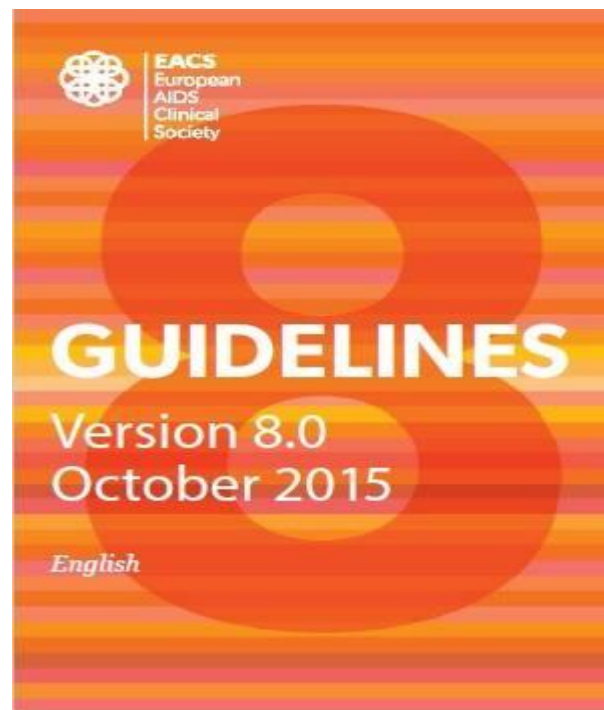
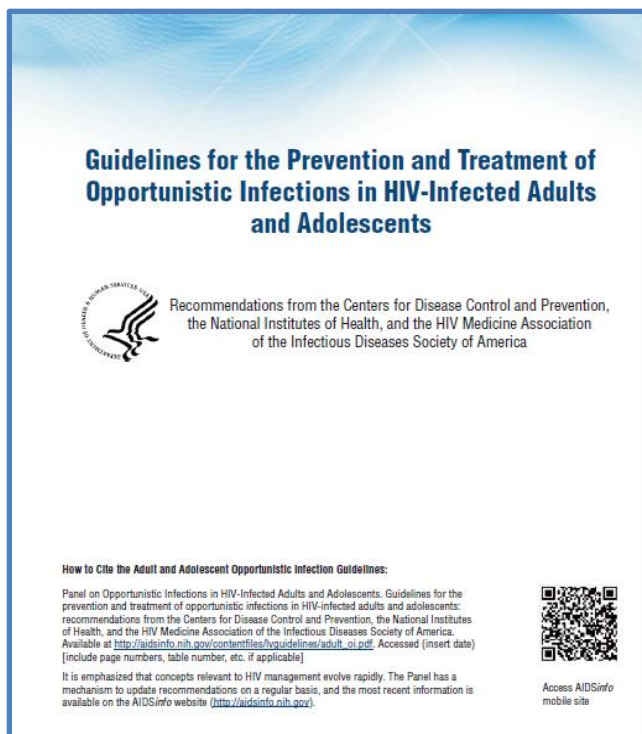


- Beyin MR'ında
- Sağ sentrum semiovale düzeyinde 7x6 mm boyutunda nodüler, periferik kontrastlanma gösteren,
- Sağ parietal apekte 8 mm çapında,
- Fronto-pariyetal bölgede 8 mm çapında aynı özellikleri gösteren
- Çok sayıda lezyon saptandı.

Olgu



Rehberler



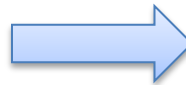
Olgu

Serebral
toksoplazmoz



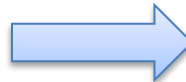
TMP/SXT 5/25 mg/kgx2 İV

HIVRNA: 861000
kopya/ml
CD4 sayısı: 98/mm³



Tenofovir/emtricitabin
Lopinavir/ritonavir

Kandida özefajiti



Flukonazol

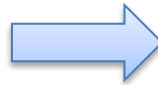
Olgu

MR'da ödem



Deksametazon

Nöbet ?



Levetiresetam

Olgu

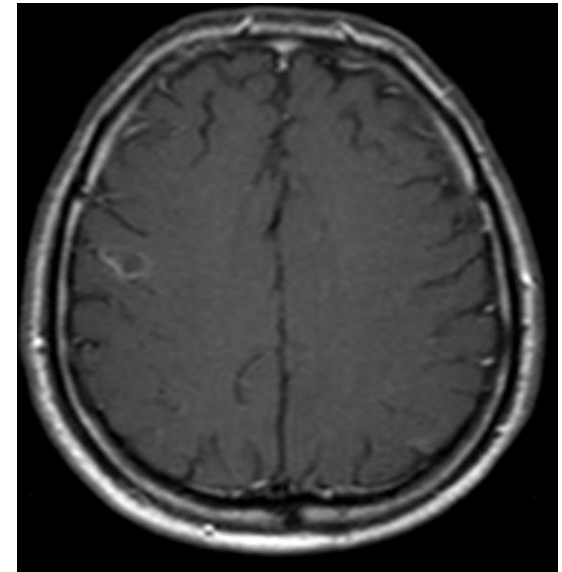
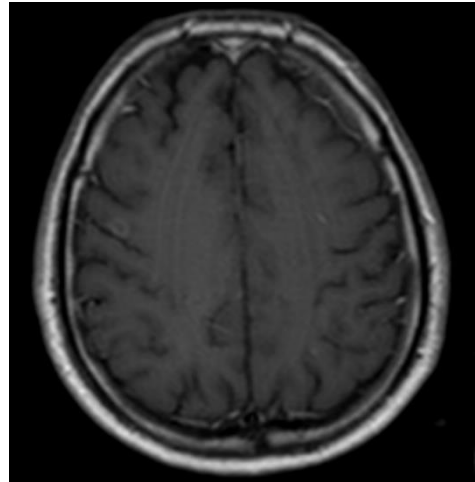
- İki hafta sonra çekilen beyin MR

Lezyonlarda
küçülme



Tedaviye devam

- Nöroloji konsültasyonu:
levetirasetam ile antikonvülzan
tedaviye devam, EEG ile izlem



Olgu

- Beyin MR aylık izlem 3.ayda düzelme tam değil
- 4. ayda MR normal sınırlarda

TMP/SXT çift tablet
2x2 ile tedavi 5 ay

TMP/SXT çift tablet 2x1
ile sekonder profilaksi

Serebral toksoplazmoz

- Toksoplazma infeksiyon prevalansı

ABD'de %11

Avrupa, Latin Amerika ve Afrika'daki ülkelerde
%50-80

Jones JL. Am J Trop Med Hyg 2007;77:405-10

- Türkiye'de seroprevalans değişken (%24-62)

HIV pozitif olgularda %52

Aydın OA. Türkiye Parazitol Derg 2011;35:65-7

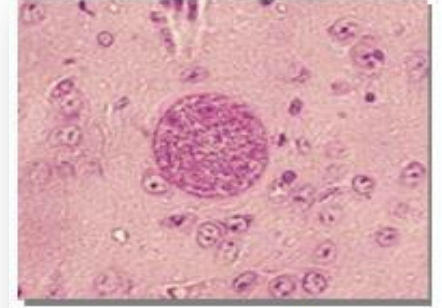
- Primer infeksiyon asemptomatik
- HIV infekte kişilerde latent infeksiyonun reaktivasyonu
- *T. gondii* seronegatif olanlarda toksoplazmoz nadir

CD4 sayısı 200 hücre/mm³'ün
üzerinde nadir

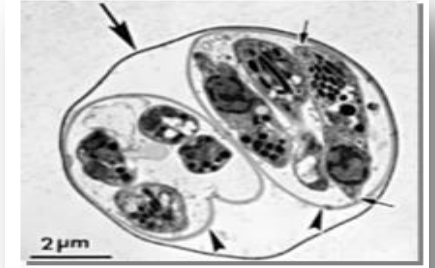
CD4 sayısı 50 hücre/mm³'ün
altında olanlar daha riskli

Bulaş

- En sık doku kistlerini içeren çiğ ya da az pişmiş etlerin yenilmesi ile
- İnfekte kedilerin dışkısıyla atılan ookistlerin, kontamine el, su ve besinlerle oral yolla alınmasıyla

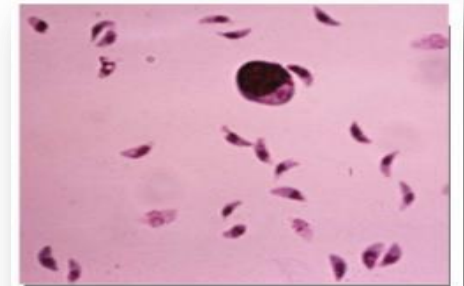


Toxoplasma gondii doku kisti



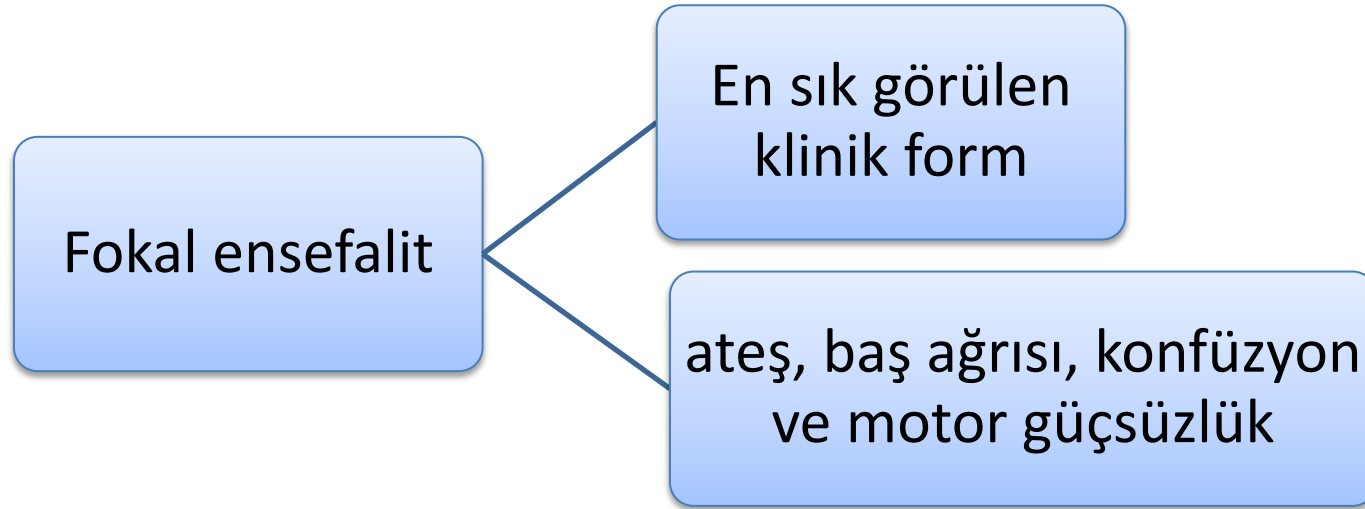
Toxoplasma gondii ookisti

- Daha nadiren kabuklu deniz hayvanlarının çiğ yenmesi ile bulaşabilir
- Primer enfeksiyonların yarısında belirlenebilen bir risk faktörü yoktur
- Organizma kişiden kişiye temas yoluyla bulaşmaz.



Toxoplasma gondii trofozoiti

Klinik



- Fokal defisitlere bağlı nöbet, hemiparezi, afazi
- Serebral ödeme bağlı konfüzyon, demans, letarji
- Bazen fokal olmayan bulgular: Psikiyatrik semptomlar

Tedavi
edilmezse

Hastalık
ilerler

Nöbet, stupor,
koma, hayatı
tehdit eden tablo

Klinik

- Toksoplazmoz beyinde tek bir lezyon veya yaygın ensefalit şeklinde de ortaya çıkabilir. Yaygın ensefalit hızlı ilerleyici ve mortal seyretmeye eğilimlidir.

- Koryoretinit,
- Pnömoni
- Diğer organ tutulumları ise nadir görülür

Tanı

Serebral Toksoplazmoz Kesin Tanısı

- Uygun klinik bulgular
- Görüntüleme yöntemleri ile tek veya çok sayıda kitle lezyonu
- Klinik örnekte mikroorganizmanın saptanması

Tanı

Etkenin saptanması

Beyin biyopsisi

Lomber ponksiyon

Hematoksilen ve eozin
boyaları
İmmünoperoksidaz yöntemi
ile duyarlılık artar

BOS'ta *T.gondii* PCR
Duyarlılık %96-100,
Özgüllük %50

Tanı

Toksoplazma IgG olguların hemen hepsinde pozitif

Toksoplazma IgM genellikle negatif

Antikor titreleri kantitasyonu tanı için
kullanılmaz

Radyolojik Tanı

Tomografi
veya MR

- Beyaz cevherde bir ya da çoğunlukla birden fazla
- Tipik halka şeklinde kontrast tutan,
- İzodens ya da hipodens lezyonlar
- Sıklıkla eşlik eden ödem görünümü

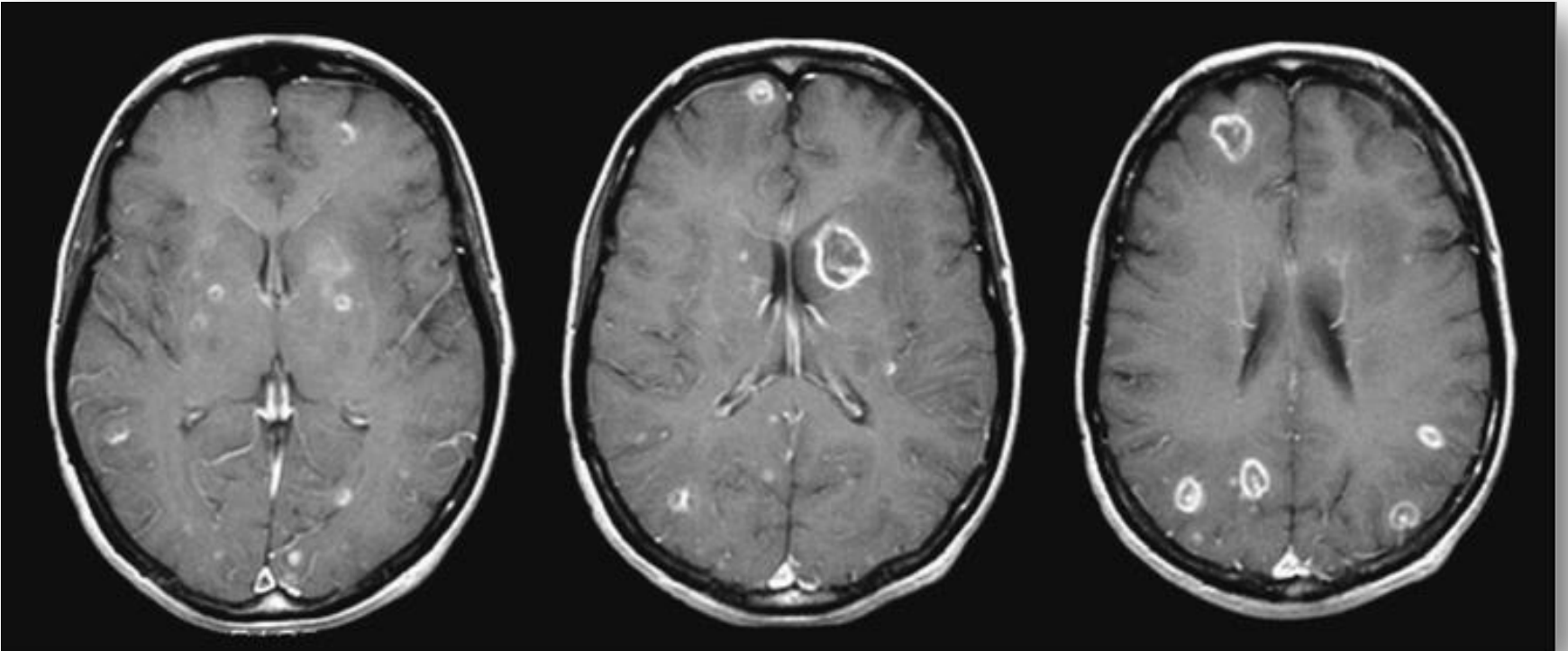
MR, BT'den daha duyarlı

Levy RM. J Acquir Immune Defic Syndr 1990;3:461-71

MR'da sıklıkla BT'de görüldenden daha fazla sayıda lezyon

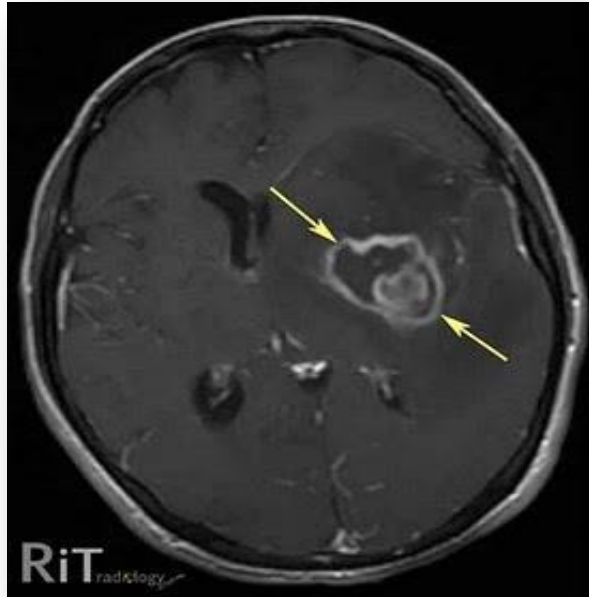
Ciricillo SF. Neurosurg 1990;73:720-4

Radyolojik Tanı

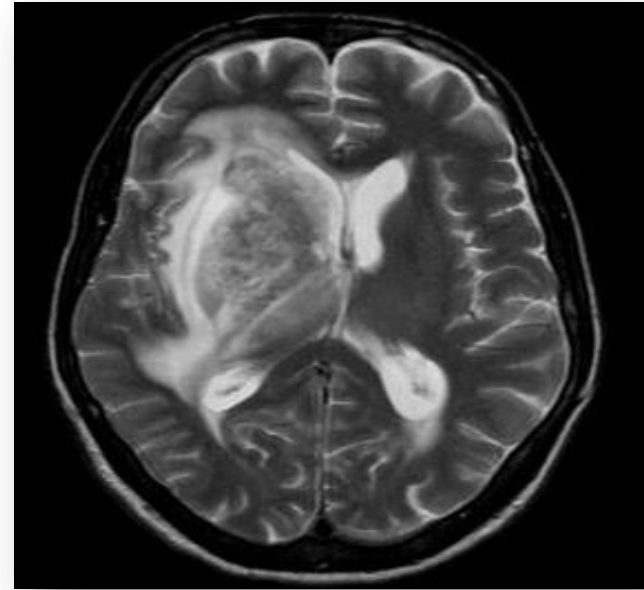


Faudi AS, Kasper DL, Braunwald E, Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition.

Radyolojik Tanı



Beyinde tek lezyon



Akut nekrotizan ensefalit

Gray F. J Neurol 1989

Pott H. Int J STD & AIDS 2013;24:70-2

Tanı

Olası Tanı

Başka bir olası tanı yoksa
Klinik ve radyolojik iyileşme varsa
Tokso plazma IgG pozitif ise

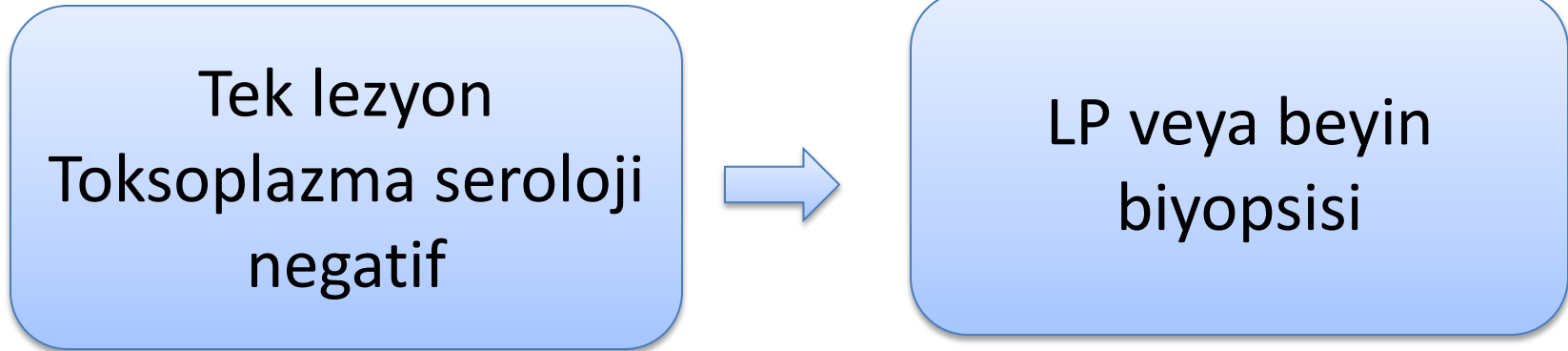
Beyin
Biyopsisi

İlk bir haftada klinik veya
radyolojik kötüleşme varsa

İki haftada klinik iyileşme görülmezse

Görüntüleme, seroloji veya PZR başka
bir etiyolojiyi düşündürüyorsa

Tanı



Tan IL. Lancet Neurol 2012;11:605-17

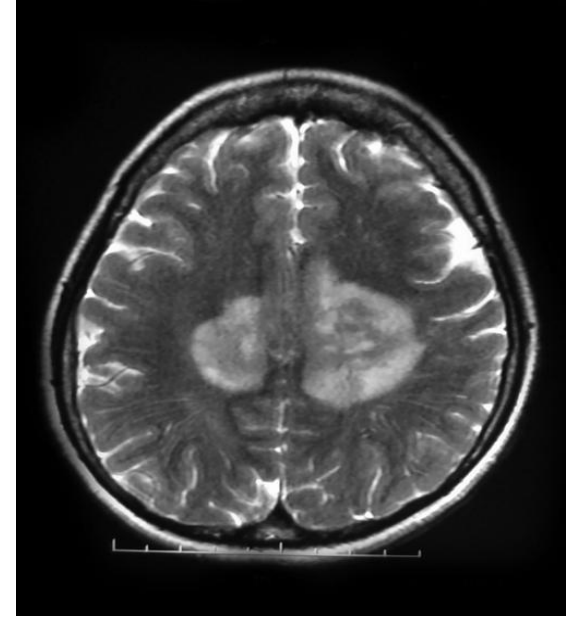
Ayırıcı Tanı

- SSS lenfoması
 - Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
- } en sık

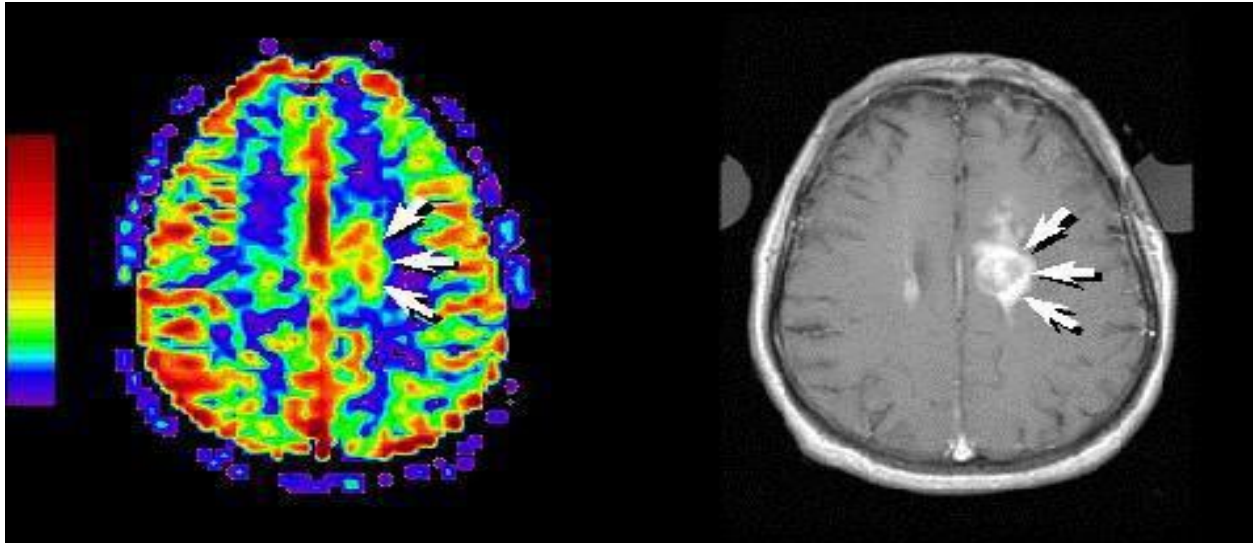
- Tüberküloz
- Kriptokok infeksiyonu
- CMV infeksiyonu
- Nokardiya
- Beyin apseleri

Primer SSS lenfoması

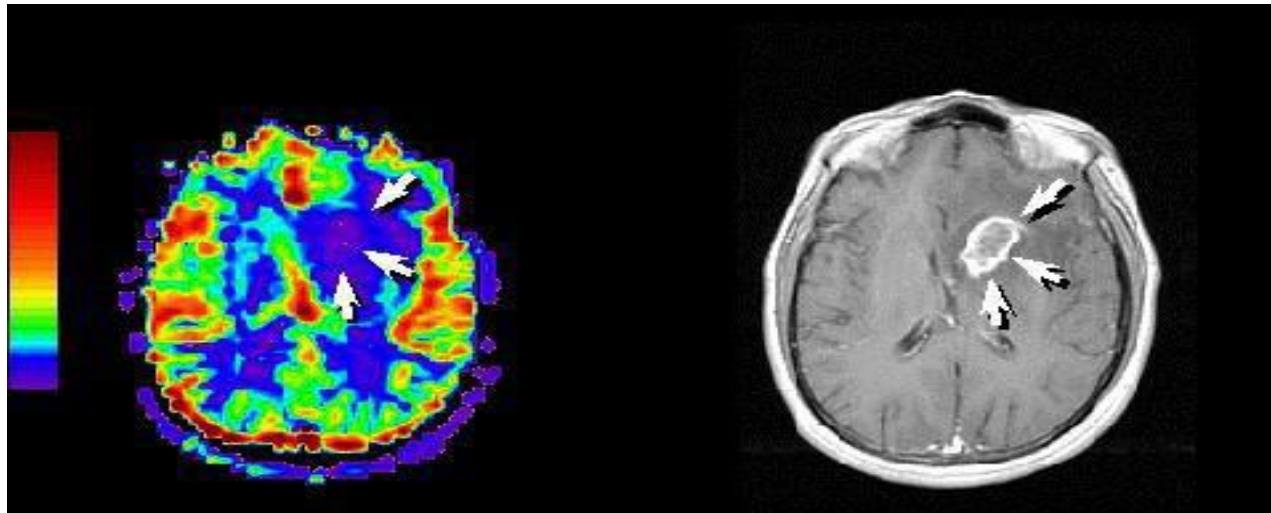
- Klinik ve radyolojik bulgular benzer, ayırım zor
- Lokalizasyona bağı klinik bulgular
- Ateş çoğunlukla olmaz
- Epileptik nöbet ilk bulgu olabilir
- Tek lezyon, ama 2-4 lezyon da olabilir
- PET veya SPECT kullanılabilir



- Beyin biyopsisi ile doku tanısı altın standart
- BOS'ta EBV-PCR tanıda yardımcı
- Duyarlılık %83-100, özgüllük %93-100



Primer beyin lenfoması



Toksoplazmoz

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

JC virüs

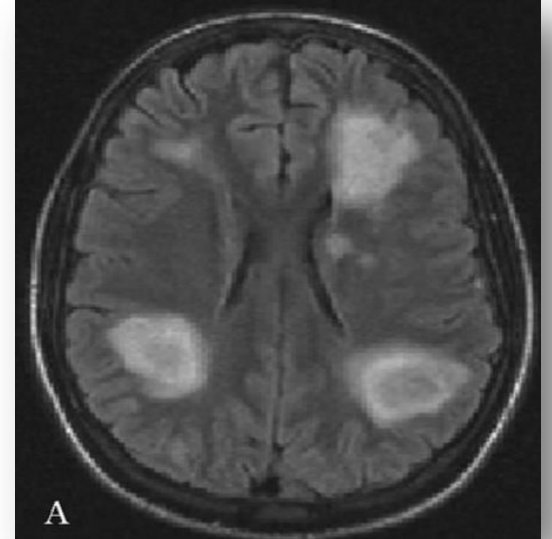
- Reaktivasyon
- Çoğunlukla beyaz cevherde, fokal demyelinizan lezyonlarla karakterize fırsatçı infeksiyon

- Sinsi başlayan ve giderek ilerleyen fokal nörolojik bulgular
Serebral toksoplazmoz ve primer SSS lenfomasında klinik saatler ve günler içinde ani
- Hemiparezi, hemianopsi,, dismetri, ataksi
- Konuşma ve görme bozuklukları
- Ateş ve baş ağrısı nadir: toksoplazmozun aksine

PML

- MR'da

tek soliter lezyon olarak başlar, her yeri tutabilir
çok sayıda bilateral,
asimetrik,
kontrast tutmayan demyelinizan lezyonlar
kitle etkisi yok



- BOS'ta

PCR ile JCV DNA

duyarlılık %80, özgüllük %90

Koralnik JJ. Neurology 1999;52:253-260

De Luca A. AIDS 2008;22:1759-67

Kriptokok infeksiyonu

HIV infeksiyonu
+
Meningoensefalit bulguları
Ateş
Baş ağrısı
Konfüzyon
Letarji



Kriptokok
infeksiyonu

Kriptokok infeksiyonu

Meningeal veya parankimal tutulum

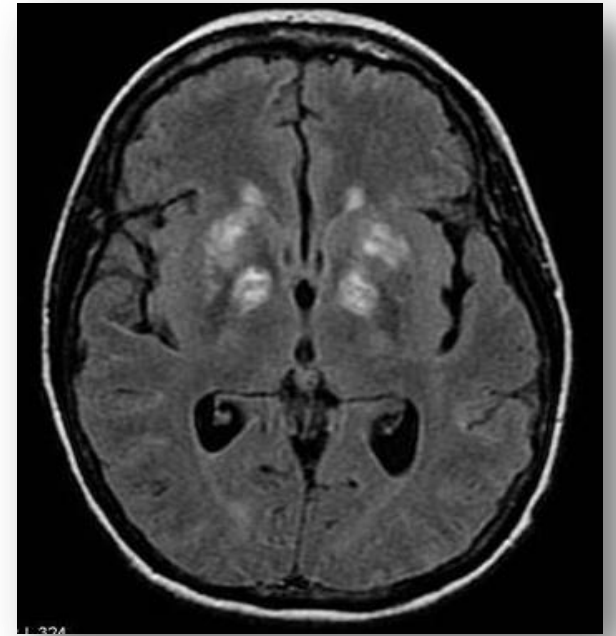
- Perivasküler alana yayılım
 - Bazal ganglionları tutan parankimal
- Kriptokokoma: nadir

BT

- Diffüz atrofi
- Hidrosefali ve kitle lezyonları (%10)
- %40'lara varan oranda nonspesifik, normal

MR

- Perivasküler bölgede genişleme
- Bazal ganglionlarda psödokistler



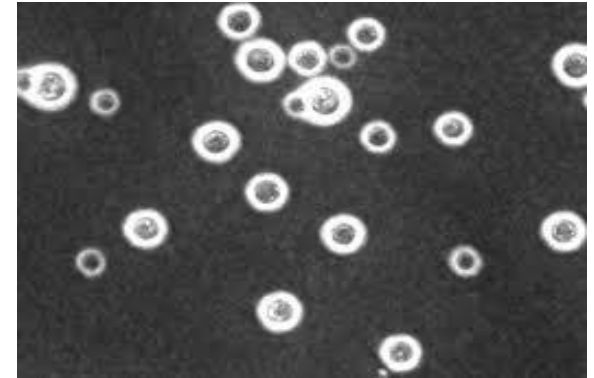
Kriptokok infeksiyonu

- Kan kültürlerinin %55'i,
- BOS kültürlerinin %95'i pozitif



- BOS'un çini mürekkebi ile boyanması %60-80'inde pozitif

- BOS'ta kriptokok antijeni genellikle pozitif



- Serumda kriptokok antijeni meningeal tutulumu olan ve olmayan hastalarda semptomların ortaya çıkmasından haftalar-aylar önce pozitif, LP yapılmalı

CMV

- CMV için risk faktörleri

CD4 sayısı $<50/\text{mm}^3$

Hastanın ART almaması veya ART'ye yanıtın iyi olmaması

CMV için PCR ile yüksek viral yük

HIV RNA >100.000 IU/ml olması

CMV

- HIV infekte hastalarda CMV'ye bağlı
demans
ventriküloensefalit
poliradiküloomyelopati
- CT veya MR'da periventriküler tutulum
CMV'ye bağlı ventriküloensefalit
- Klinik bulgular
Letarji, poliradikülopati, transvers myelit

CMV

CMV nörolojik tutulum

- Klinik bulgular
- Görüntüleme
- PCR ile BOS'ta ve beyin dokusunda CMV'nin gösterilmesi, sensitivite ve spesifite yüksek

MR

- Ventrikülit, menenjit, enfarkt,
- Hidrosefali, serebral atrofi



Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2015

Cinque P. J Neurovirol 1998;4:120-32

Tedavi

İlk Seçenek	Alternatif
Primetamin 200 mg başlangıç dozu, sonra • ≤ 60 kg Primetamin 50 mg/gün + sulfadiazin 1000 mg 4x1 + lökoverin 10-25 mg/gün • >60 kg Primetamin 75 mg/gün, sülfadiazin 1500 mg 4x1 + lökoverin 10-25 mg/gün	Primetamin-lökoverin + klindamisin 600 mg 4x1
	TMP-SMX (TMP 5 mg/kg, SXT 25 mg/kg) 2x1
	Atovakon 1500 mg 2x1 + primetamin-lökoverin
	Atovakon 1500 mg 2x1 + sülfadiazin
	Atovakon 1500 mg 2x1
	Primetamin-lökoverin + azitromisin 900-1200 mg/gün

Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2015

Successful treatment of cerebral toxoplasmosis with cotrimoxazole.

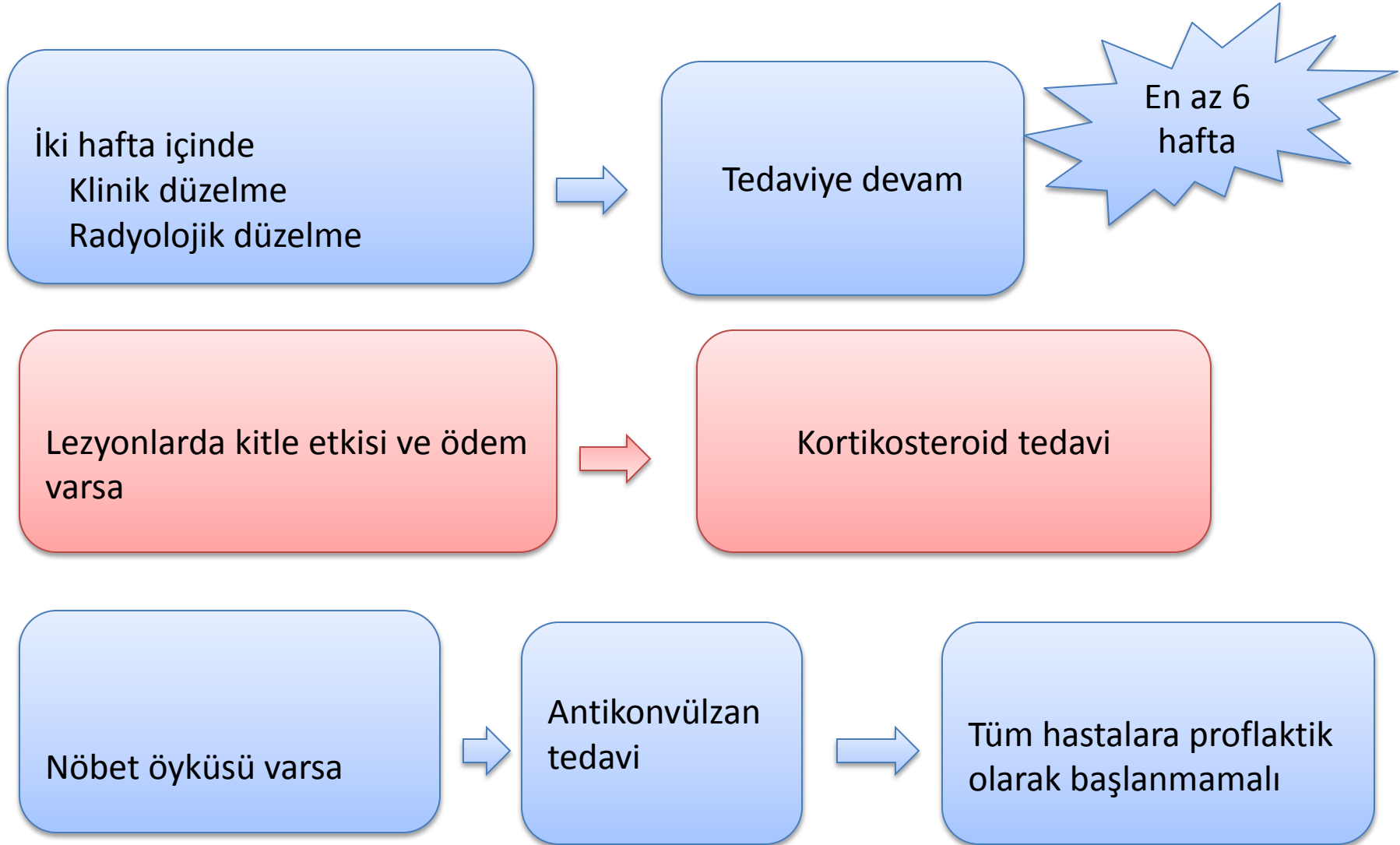
Patil HV¹, Patil VC, Rajmane V, Raje V.

Author information

Abstract

Cerebral toxoplasmosis is an acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related infection and is one of the causes of CNS mass lesions in AIDS. Toxoplasmosis is the most common cerebral mass lesion encountered in HIV-infected patients, and its incidence has increased markedly since the beginning of the AIDS epidemic. Cerebral toxoplasmosis is associated with high mortality and morbidity in patients with acquired immunocompromised state. We are reporting a case of cerebral toxoplasmosis presented with status epileptics and treated with cotrimoxazole. Refractory status epilepsy was controlled with intravenous levetiracetam, which has a unique drug profile.

Tedavi



ART başlama zamanı

- Toksoplazmozis olgularında ART'nin başlama zamanı konusunda kesin veri yok
- Toksoplazmozis tedavisine başlandıktan sonra 2-3 hafta içinde ART başlanması önerilmekte

Sekonder Proflaksi

Tercih edilen	Alternatif
Primetamin 25-50 mg/gün + sülfadiazin 2000-4000 mg/gün + lökoverin 10-25 mg/gün	Klindamisin 600 mg 3x1 + (Primetamin 25-50 mg + lökoverin 10- 25 mg) /gün
	TMP-SMX tb 2x1
	Atovakon 750-1500 mg 2x1 + (primetamin 25 mg + lökoverin 10 mg) /gün
	Atovakon 750-1500 mg 2x1 + sülfadiazin 2000-4000 mg/gün
	Atovakon 750-1500 mg 2x1

Sekonder Proflaksi

CD4 sayısı en az 6 ay
>200 hücre/mm³



Proflaksi kesilir

CD4 sayısı tekrar <200
hücre/mm³



Sekonder proflaksi
yeniden başlanır

Tedavi Yan Etkiler

ilaç	Yan etki
Primetamin	Döküntü, bulantı, kemik iliği baskılanması (Lökovorin dozu arttırılır)
Sülfodiyazin	Döküntü, ateş, lökopeni, hepatit, bulantı, kusma, diyare, renal yetmezlik, kristalüri
Klindamisin	Ateş, döküntü, bulantı, ishal (PME dahil), hepatotoksisite
TMP/SXT	Döküntü, ateş, lökopeni, trombositopeni, hepatotoksisite
Atovakon	Bulantı, kusma, diyare, döküntü, başağrısı, hiperglisemi, ateş

IRIS

- ART başladıktan sonra infeksiyon bulgularının kötüleşmesiyle seyreden inflamatuvar bozukluk.
 - IRIS gelişmesi ile SSS infeksiyonu bulgularının kötüleşmesi iyi tanımlanmış, özellikle TB ve kriptokok için
 - IRIS-toksoplazma az sayıda olgu bildirilmiş
CD4 sayısı artışına paralel beyin ödeminde artma
ART ve toksoplazmoz tedavisinin devamı ve steroid dozunun arttırılması öneriliyor
-
- Tanı konulmamış olgularda maskelenmiş infeksiyon ortaya çıkabilir
65 olguluk bir seride 3 olgu ART tedavisinden sonra ortaya çıkmış
(ortalama 41 günde, ortalama CD4 sayısı: 222/mm³)

Lawn SD. Current Opin Infect Dis2007; 20:482-86.

Tremont-Lukas IW. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011; 82: 691-95.

Primer profilaksi

İlk Seçenek	Alternatif
TMP-SXT fort tb/gün	TMP-SXT çift tb/haftada 3 gün
	TMP-SXT tb/gün
	Dapson 50 mg/gün + (primetamin 50 mg + lökoverin 25 mg) /hafta
	(Dapson 200 mg + primetamin 75 mg + lökoverin 25 mg) /hafta
	Atovakon 1500 mg/gün
	(Atovakon 1500 mg + primetamin 25 mg + lökoverin 10 mg) /gün

Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2015

Primer profilaksi

3 aydan uzun süre
CD4 >200 hücre/mm³



Profilaksi kesilir

CD4 tekrar <100
hücre/mm³
profilaksi kesilir



Profilaksi tekrar başlanır

Toksoplazma IgG (-), CD4
<100 hücre/mm³ tekrar
test edilir



Serokonversiyon gelişmişse
profilaksi başlanır

Korunma

- Pişmemiş veya az pişmiş et ve deniz ürünleri yenilmemeli
- Çiğ et ile veya bahçe ve toprak ile temas ettikten sonra riski en aza indirmek için eller yıkanmalı
- Meyve ve sebzeler yıkandıktan sonra tüketilmeli

- Evinde kedi bulunan seronegatif hasta ve hamileler kedi tuvalet kumunu değiştirmemeli
- Aksi halde işlemten sonra ellerini yıkamalı

Hastaların kedilerinden ayrılması veya kedilerine test yaptırmayı önerilmez.

Özet

- HIV ile infekte olgularda toksoplazma ensefaliti
- Latent infeksiyonun reaktivasyonu
- Fokal ensefalit bulguları+ IgG pozitifliği+ beyaz cevherde bir ya da birden fazla halka şeklinde kontrast tutan lezyonlar ve ödem
- Tanı klinik, tipik lezyonlar ve tedaviye yanıt ile

- Biyopsi, ilk haftada klinik kötüleşme veya iki haftalık tedaviye cevap vermeyen olgulara
- Ayırıcı tanı SSS lenfoma ve PML
- $CD4 < 100$: primer; tedaviden sonra sekonder profilaksi



Teşekkür ederim

ARV ilaçların MSS'ne geçişleri-CPE skor(Letendre et al, CROI 2010)

Skor	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Lamivudine Didanosine Stavudine	Tenofovir
NNRTIs	Nevirapine	Efavirenz	Etravirine	
PIs	Indinavir-r	Darunavir-r Lopinavir/r Fosamprenavir-r Indinavir	Atazanavir-r Atazanavir Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Entry/Fusion inhibitörleri		Maraviroc		Enfuvirtide
INSTs	Dolutegravir	Raltegravir	Elvitegravir	

ZDV/LMV/LPVr
4+2+3=9
(Combivir+ Kaletra)

FTC/TDF/EFV
3 /1/3=7
Truvada/Hivent+ Stocrin)

FTC/TDF/LPVr
3/1/3=7
(Truvada/Hivent+ Kaletra)

ZDV/LMV/NVR
4/2/4= 10
(Combivir+ Viramune)

ARV ilaçların MSS'ne geçişleri-CPE skor(Letendre et al, CROI 2010)

Skor	4	3	2	1
NRTIs	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Lamivudine Didanosine Stavudine	Tenofovir
NNRTIs	Nevirapine	Efavirenz	Etravirine	
PIs	Indinavir-r	Darunavir-r Lopinavir/r Fosamprenavir-r Indinavir	Atazanavir-r Atazanavir Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir Saquinavir-r Tipranavir-r
Entry/Fusion inhibitörleri		Maraviroc		Enfuvirtide
INSTs	Dolutegravir	Raltegravir	Elvitegravir	

DTG/TDF/
FTC
3 /1/3=7
Tivicay/
Truvada/
Hivent)

Elvitegravir/c/TD
F/FTC (Stribild)
2+4=6