

IV. HIV AIDS KURSU

İlk Adımda Hasta Yönetimi

Olgu 2: Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları ve HIV

17 Aralık 2016, İstanbul



Doç. Dr. Çiğdem Ataman Hatipoğlu

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği



Sunum planı

- Olgu
- HIV enfekte hastalarda görülen SSS infeksiyonları
 - Toksoplazma ensefaliti
 - Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
 - Kriptokok infeksiyonu
 - CMV infeksiyonu

Olgu

- 34 y, erkek hasta
- Son bir haftadır ateş, titreme, konuşmada bozukluk, baş dönmesi
- Öykü
 - 3 yıl önce başka merkezde HIV enfeksiyonu tanısı
 - CD4: >500 hücre/mm³  takip
 - 3 ay önce CD4 sayısı 345 hücre/mm³, HIV-RNA 84900 IU/ml
 - Antiretroviral tedavi başlanması planlanmış, ancak yurtdışına çıkacağı için başlanamamış
 - İki hafta önce evde bilinçsiz bir şekilde yatarken bulunuyor

Olgu

- Kraniyal MR:
 - Serebral ve serebellar bölgede en büyüğü 25 mm, multipl, kontrast tutan lezyonlar
- Toksoplazma IgG pozitif
- CD4: 94 hücre/mm³
- HIV-RNA: 210000 IU/ml

Serebral
toksoplazmoz

- TMP-SXT fort tb 2x2
- Tenofovir-emtrisitabin + lopinavir-ritonavir
- Anti konvülzan tedavi (fenitoin)

Olgu

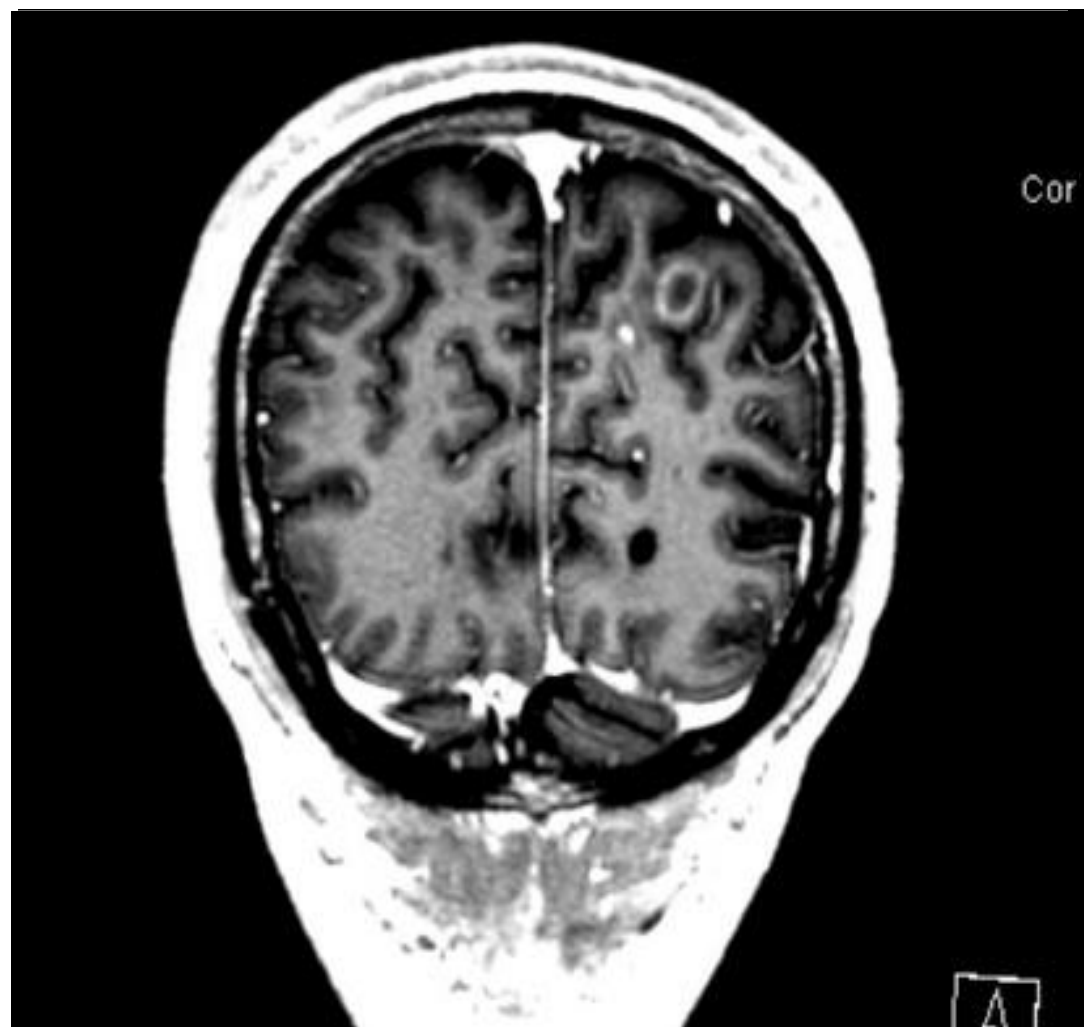
- İki haftadır ART, toksoplazmoz tedavisi ve antikonvülzan tedavi alıyor
- Ara ara ateş, nöbet geçirmemiş
- Son bir haftadır konuşmada bozukluk, baş dönmesi ve bir defa düşme
- Sistem sorgusu
 - Ateş, titreme, bulantı-kusma, baş dönmesi, uyuyamama
- Fizik muayene
 - Genel durumu iyi, koopere, oryante.
 - Ateş: 38.2°C, diğer fizik muayene normal

Hemogram ve biyokimya normal
Kan kültürlerinde üreme yok
İdrar kültüründe üreme yok

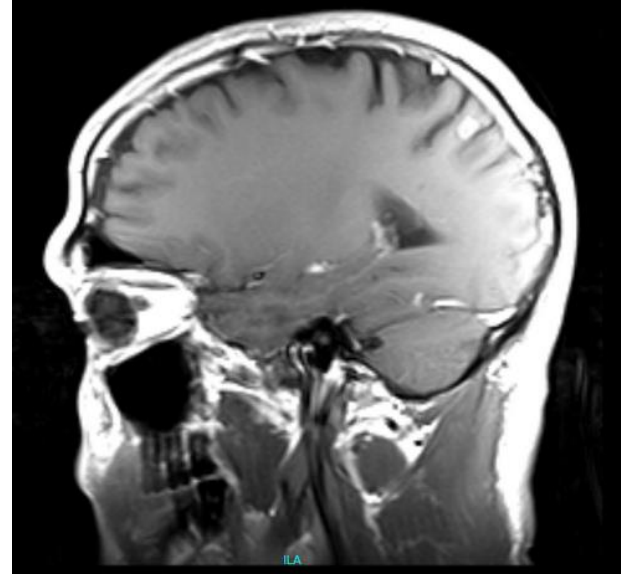
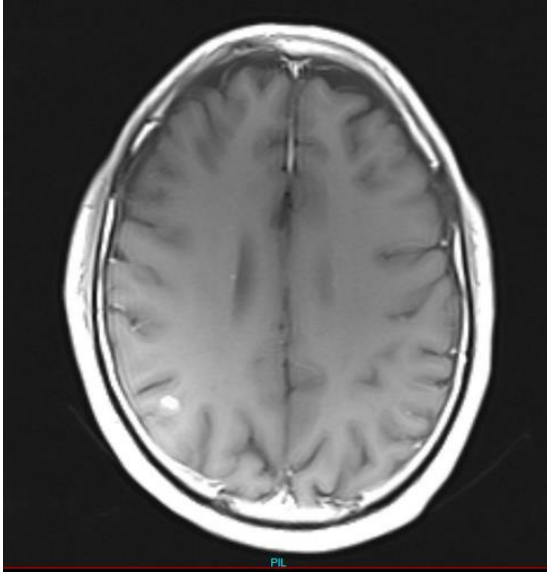
Toksoplazma
IgM negatif,
IgG pozitif

Olgu

- Kraniyal MR
 - Sol serebellar hemisferde yaklaşık 4 mm çaplı,
 - Sağ serebellar hemisferde orta hat komşuluğunda posteriorda 5 mm çaplı,
 - Sağ serebral hemisferde en büyüğü 13 mm ölçülen toplam 4 adet,
 - Sol serebral hemisferde **en büyüğü 13 mm** ölçülen toplam 5 adet IVKM sonrası büyükleri **çepersel kontrast tutan**, küçükleri nodüler tarzda opaklaşma gösteren lezyonlar



Olgu



- Klinik bulgularda düzelme
 - Kontrol MR'da bulgularda gerileme
- } TMP-SXT fort tb 2x2
3 ay
- TMP-SXT fort tb 2x1 ile kronik idame tedavisi
(sekonder profilaksi)

HIV enfeksiyonu ve nörolojik sistem tutulumu

HIV enfeksiyonu sırasında %70 nörolojik tutulum (SSS, PSS)

- **Virüsün direkt etkisine bağlı sorunlar**
 - HIV ilişkili nörokognitif hastalık
 - HIV ensefalopatisi
 - HIV ilişkili vakuoler myelopati
 - Distal simetrik polinöropati
- **İmmün sistemin ağır baskılanmasına bağlı sorunlar**
 - **Fırsatçı enfeksiyonlar**
 - SSS lenfoması

HIV enfekte hastalarda görülen SSS infeksiyonları

- Serebral toksoplazmoz
- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Kriptokok infeksiyonu
- CMV infeksiyonu
- SSS tüberkülozu
- Nokardiya enfeksiyonu
- Primer SSS lenfoması

Serebral toksoplazmoz

- HIV enfekte kişilerde en sık görülen fırsatçı SSS infeksiyonu
- Latent infeksiyonun reaktivasyonu
- *T. gondii* seronegatif olanlarda toksoplazmoz nadir
- ART öncesi profilaksi almayan seropozitif HIV enfekte bireylerde toksoplazma ensefaliti gelişme oranı %33

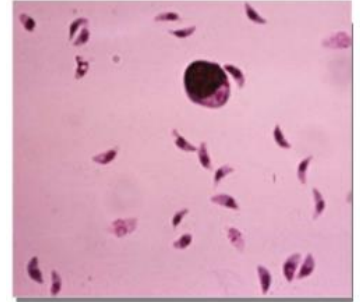


CD4 sayısı **200** hücre/mm³'ün altında
CD4 sayısı **50** hücre/mm³'ün altında olanlar
daha riskli

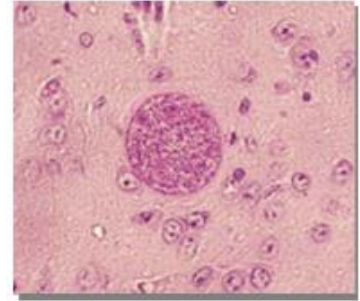
DHHS Ols Guideline, 2016

Gangneux RF. Clin MicrobiolRev 2012;25:264-96

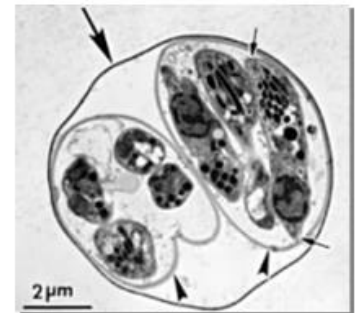
Naqi R. J Pak Med Assoc 2010;60:316-8



Toxoplasma gondii trofozoiti



Toxoplasma gondii doku kisti



Toxoplasma gondii ookisti

Klinik bulgular

Fokal ensefalit

- Ateş, baş ağrısı, kas güçsüzlüğü ve fokal nörolojik bulgular
- Fokal defisitlere bağlı nöbet, hemiparezi, afazi
- Serebral ödeme bağlı konfüzyon, demans, letarji

Tedavi
edilmezse

Hastalık
ilerler

Nöbet, stupor, koma
hayatı tehdit eden tablo

Kloska SP. Rofo 2008;180:21-9

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2016

Görüntüleme bulguları

Tomografi ve MR

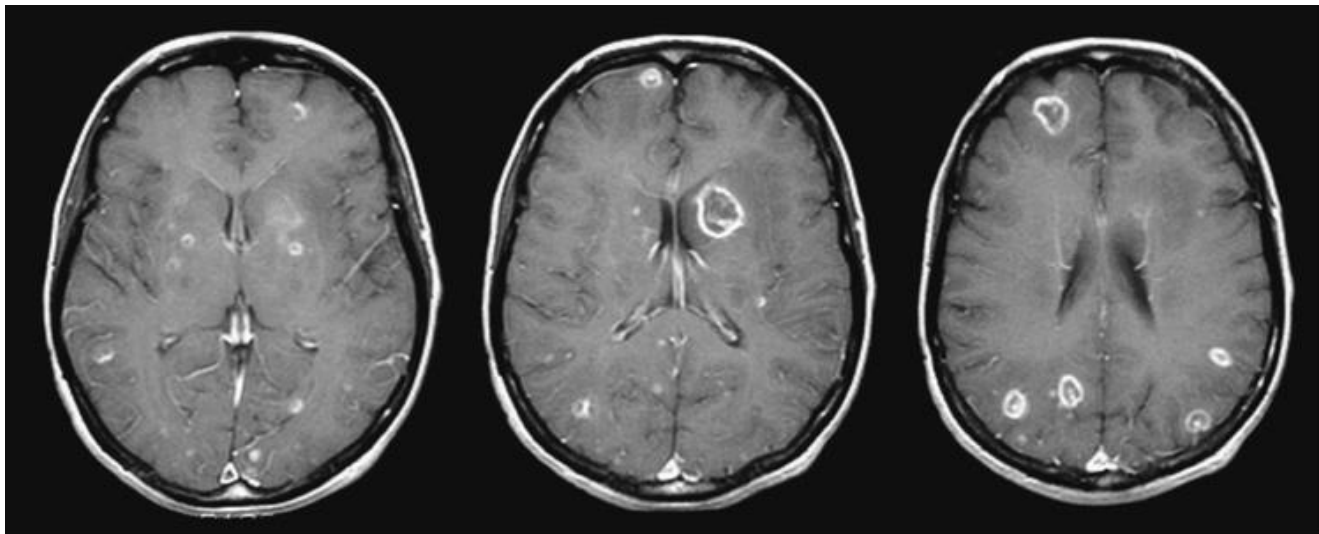
- Beyaz cevherde bir ya da çoğunlukla birden fazla
- Tipik halka şeklinde kontrast tutan
- İzodens ya da hipodens lezyonlar
- Sıklıkla eşlik eden ödem görünümü

- MR, CT'den daha üstün

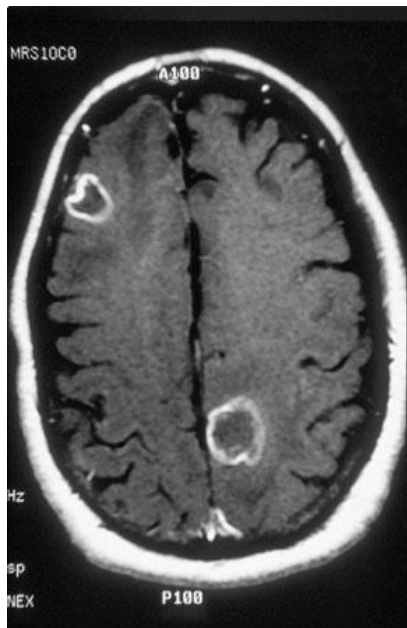
Levy RM. J Acquir Immune Defic Syndr 1990;3:461-71

- MR'da sıklıkla tomografide görülenden daha fazla sayıda lezyon

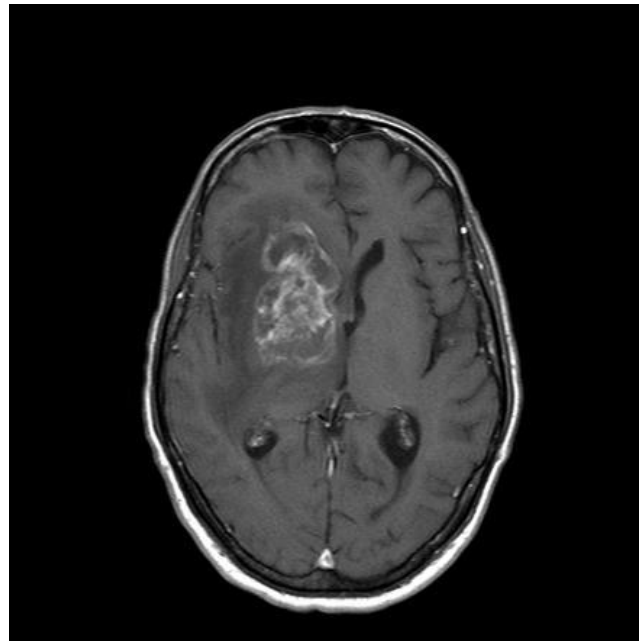
Ciricillo SF. Neurosurg 1990;73:720-4



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J:
Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



Copyright ©2006 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
 All rights reserved.

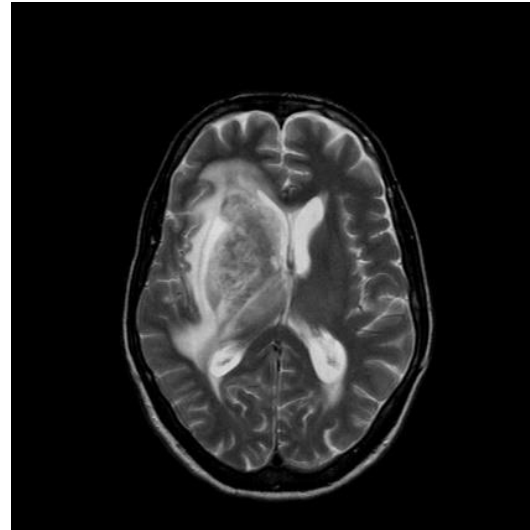
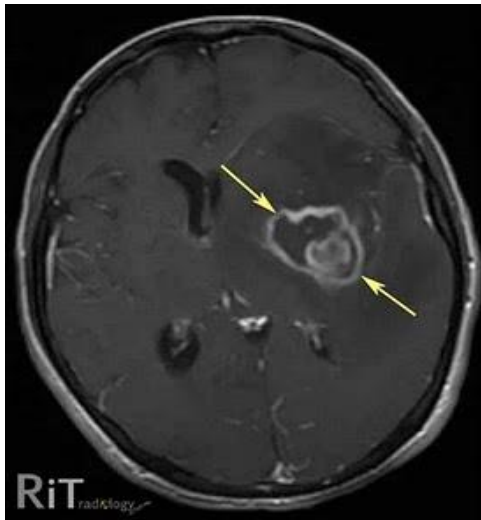


Görüntüleme bulguları

- Beyinde tek lezyon
- Diffüz ensefalit tablosu
 - Hızla ilerleyebilir, mortal seyredebilir

Gray F. J Neurol 1989

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



Seroloji

- Toksoplazma IgG pozitif
- IgM antikorlar genellikle saptanmaz.

Luft BJ. JAMA 1984;252:913-17

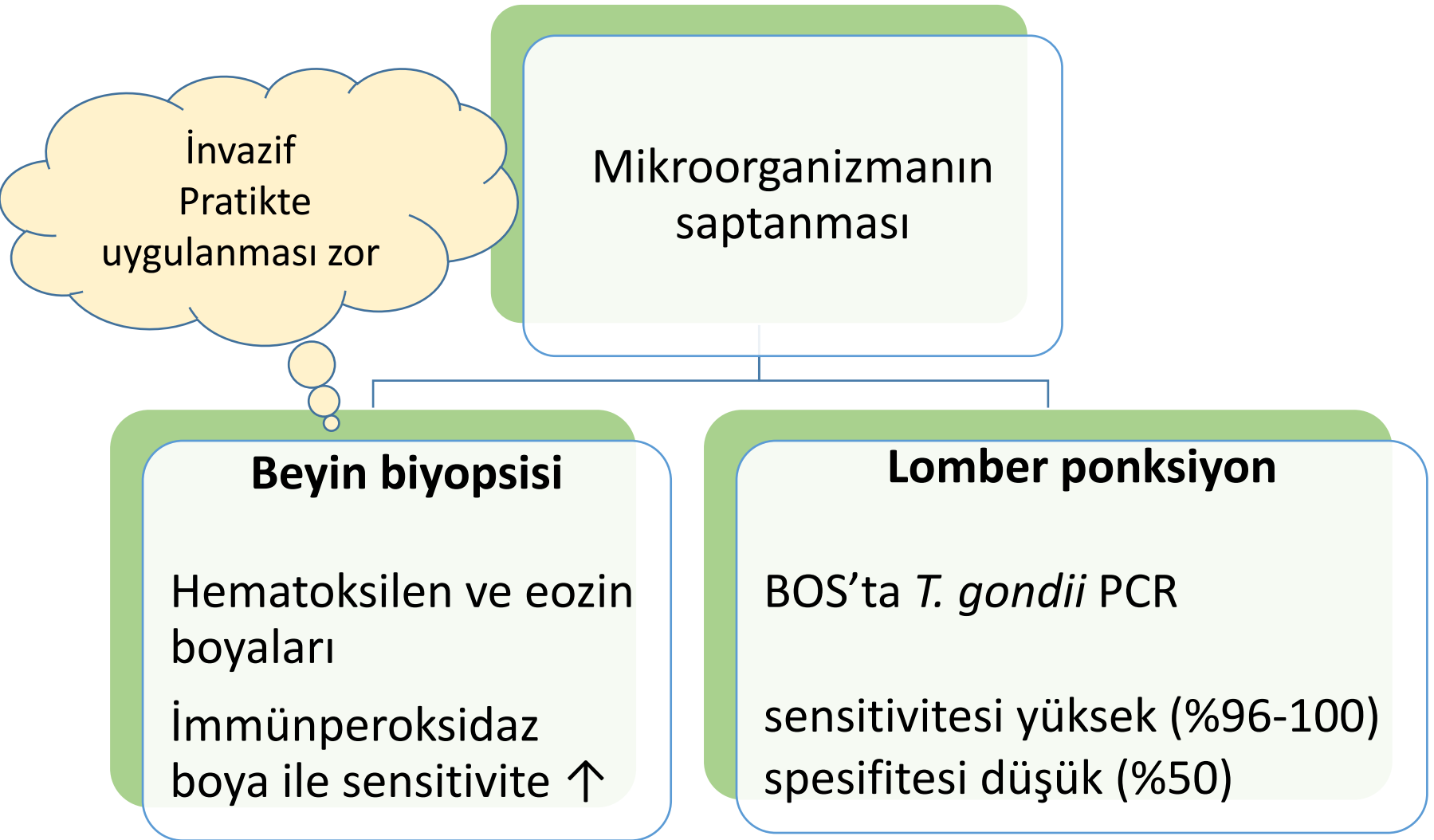
- Kantitatif antikor titreleri tanı için kullanılmaz.

Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents,, 2016

Tanı

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

Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2016



The pattern and predictors of mortality of HIV/AIDS patients with neurologic manifestation in Ethiopia: a retrospective study

Tesfaye Berhe¹, Yilma Melkamu² and Amanuel Amare^{1*}

AIDS Research and Therapy 2012, **9**:11

Serebral toksoplazmozis tanı kriterleri

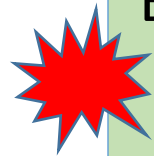
- Baş ağrısı, ateş, sensoriyel değişiklikler
- Fokal nörolojik bozukluk
- Toksoplazma IgG (+)
- BT/MR'da beyinde halka lezyonlarının görülmesi
- Toksoplazma tedavisine yanıt

Tanı

- Olası başka bir tanı yoksa
- İki haftalık toksoplazmoz tedavisi ile klinik ve radyolojik düzelme varsa



Ampirik tanıya
güven



Beyin biyopsisi
ne zaman???

Toksoplazma
seronegatif

İki hafta tedaviye
yanıt yok

Tedavi altında
kötüleşen

Primer profilaksi

CD4 <100 hücre/mm³, Toksoplazma IgG pozitif

İlk seçenek	Alternatif
• TMP-SXT fort tb/gün	• TMP-SXT fort 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

Primer profilaksi

Primer profilaksi,

- 3 aydan uzun süre
- CD4 >200 hücre/mm³



profilaksi kesilir

CD4 tekrar
<100 hücre/mm³



profilaksi tekrar
başlanır

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



tekrar test edilir
serokonversiyon gelişmişse
profilaksi başlanır

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, sulfadiazin 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-lökoverinAtovakon 1500 mg 2x1 + sülfadiazin • Atovakon 1500 mg 2x1 • Primetamin-lökoverin + azitromisin 900-1200 mg/gün

6-8 hafta

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

- Hastaların %90'ı 14 gün içinde tedaviye yanıt verir.

- Klinik düzelme
- Radyolojik düzelme
(lezyonların boyutunda ve kontrast tutmasında düzelme)



Tedaviye devam

En az 6 hafta

Lezyonlarda kitle etkisi ve ödem varsa
↓
kortikosteroid tedavi

Nöbet öyküsü varsa



antikonvülzan tedavi

Tüm hastalara profilaktik olarak başlanmamalı

Sekonder profilaksi

İlk seçenek	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 profilaksi

CD4 sayısı en az 6 ay
>200 hücre/mm³



profilaksi kesilir

Tekrar <200 hücre/mm³



sekonder profilaksi
yeniden başlanır

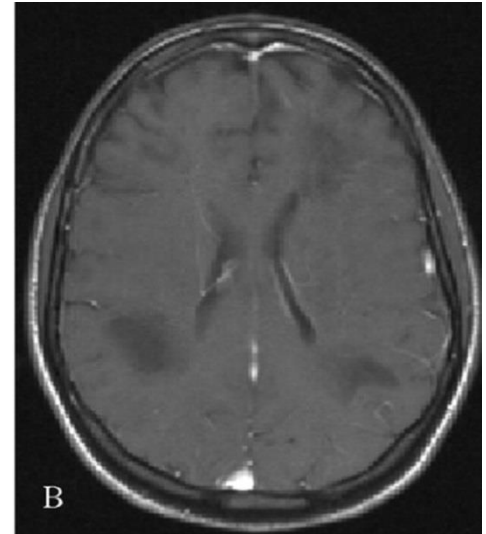
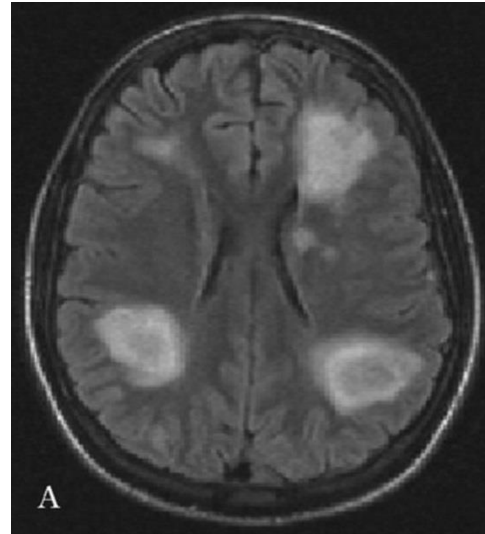
Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

- JC virüs (insan polyoma virüsü)
- Fokal **demyelinizan lezyonlar**la karakterize fırsatçı infeksiyon
- %60-85 seropozitiflik, latent infeksiyonun reaktivasyonu
- CD4 sayısı 50-100 hücre/mm³ olan hastalar
- **Sinsi** başlayan ve giderek ilerleyen fokal nörolojik bulgular
 - Hemiparezi, hemianopsi, afazi, dismetri, ataksi
 - Demans, görme ve yürüme bozukluğu
- Klinik ilerleme birkaç haftadan uzun sürer
 - Toksoplazmoz ve SSS lenfomasında saatler ve günler içinde ani
- Tanı
 - Klinik bulgular ve radyolojik görüntüleme bulguları

PML

PML lezyonları

- MR'da tipik olarak
 - çok sayıda bilateral,
 - asimetrik,
 - **kontrast tutmayan** demyelinizan lezyonlar şeklinde
 - kitle etkisi yok
 - hemoraji yok



- Doğrulama: BOS'ta PCR ile JCV-DNA'sının gösterilmesi
ART alanlarda %60, almayanlarda %90 oranında

Koralnik IJ. Neurology 1999;52:253-260

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

PML

- Kesin tanı: Beyin biyopsisi
 - Miyelin kaybına eşlik eden büyük dismorfik astrositler ve lipid dolu makrofajlar
- Tedavi
 - Kesin tedavisi yok, çeşitli antiviraller ile olgu bildirimleri
- Prognoz
 - Ortalama sağkalım süresi 1-6 ay

Kriptokok infeksiyonu

Cryptococcus neoformans

HIV infeksiyonu
+
Meningoensefalit
bulguları

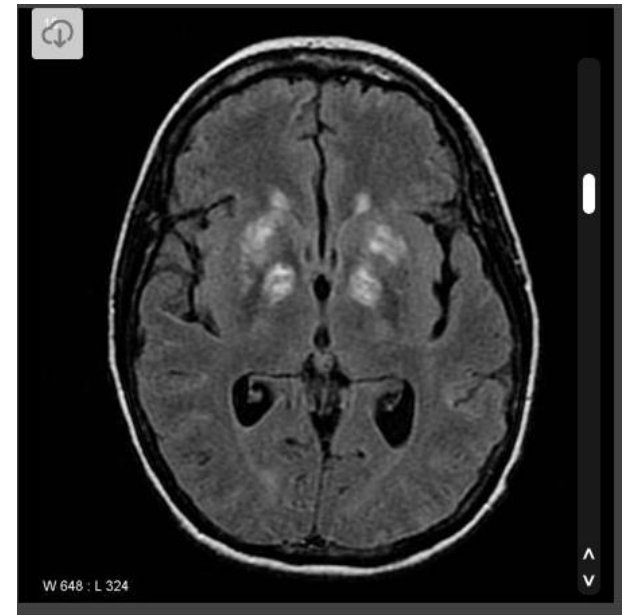
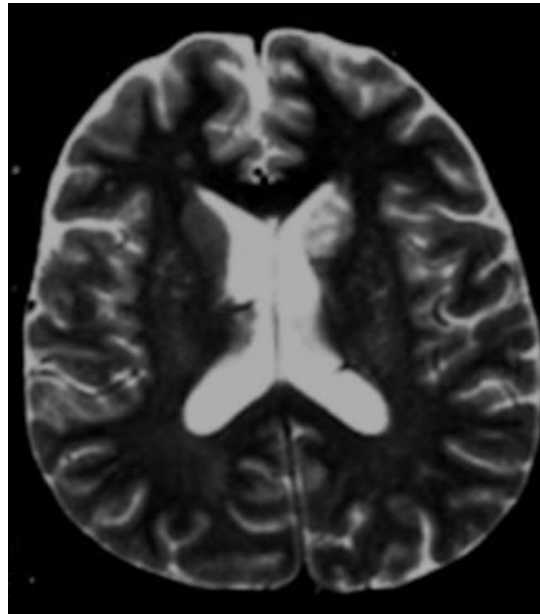
Ateş
Baş ağrısı
Letarji
Kişilik değişikliği

Kriptokok
infeksiyonu
???

CD4 sayısı
<100 hücre/mm³

Kriptokokk infeksiyonu

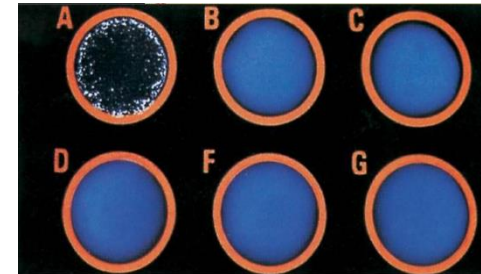
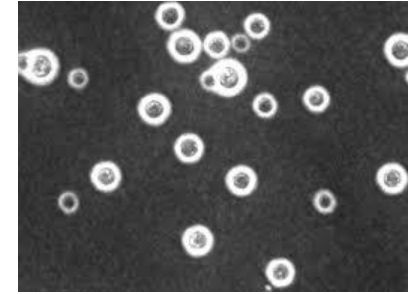
- Meningeal veya parankimal tutulum
- Perivasküler alana yayılım
- Bazal ganglionları tutan fokal inflamatuvar granülasyon (kriptokokoma)
- Psödokistler
- Hidrosefali



Kriptokok infeksiyonu, tanı

- **Kültür** altın standart
 - Kan kültürlerinin %50-70'i, BOS kültürlerinin %95'i pozitif
 - BOS'un çini mürekkebi ile boyanması %60-80'inde pozitif
- Kriptokok antijen testi
 - BOS'ta kriptokok antijeni genellikle pozitif
 - Serumda kriptokok antijeni
 - meningeal tutulumu olan hastalarda %95
 - Diğer BOS bulguları normal

Kan kültüründe üreme veya serumda antijen pozitifliği varsa LP yapılmalı



Kriptokok infeksiyonu tedavi

- **Başlangıç tedavisi** (en az 2 hafta)
 - Lipozomal amfoterisin B (3-4 mg/kg iv) ve flusitozin (25 mg/kg po)
- **Konsolidasyon tedavisi** (en az 8 hafta)
 - Flukonazol (400 mg po veya iv)
- **İdame tedavi** (en az 1 yıl)
 - Flukonazol (200 mg po)
- **İntrakraniyal basıncı yüksek ise**
 - Günlük LP takibi ve 20-30 cc BOS boşaltımı
 - Lomber direnaj
 - Ventriküloperitoneal şant

CMV

CMV için risk faktörleri

- CD4 sayısı $<50/\text{mm}^3$ olması
- Hastanın ART almaması veya ART'ye cevabın iyi olmaması
- PCR ile yüksek CMV viremisi saptanması
- HIV-RNA >100000 IU/ml olması

Jabs DA. Am J Ophthalmol 2002;133:48-61

- CMV IgG pozitifliği: Risk faktörü
- Latent infeksiyonun reaktivasyonu

CMV

- HIV infekte hastalarda CMV'nin sinir sistemi tutulumuna bağlı
 - Ventriküloensefalit (konfüzyon, fokal nörolojik defisit, kraniyal sinir tutulumu, nistagmus, ataksi vb)
 - Poliradikülomyelopati
 - Demans

CMV

- CMV nörolojik hastalığı tanısı
 - Klinik bulgular
 - Görüntüleme
 - PCR ile BOS'ta ve beyin dokusunda CMV'nin gösterilmesi (%80), sensitivite ve spesifite yüksek
 - BOS'ta lenfositik pleositoz, protein yüksek

MR

- Periventriküler kontrast tutulumu
- Ventrikülit, menenjit, enfarkt,
- Hidrosefali, serebral atrofi

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



CMV tedavi

- Gansiklovir (5 mg/kg iv) 2x1
- Foscarnet (90 mg/gün iv) 2x1
- Optimal tedavi süresi net değil

Diğer SSS infeksiyonları

- Tüberküloz
- Nokardiya
- Nörosifiliz
- Piyojenik beyin apseleri

Primer SSS lenfoması

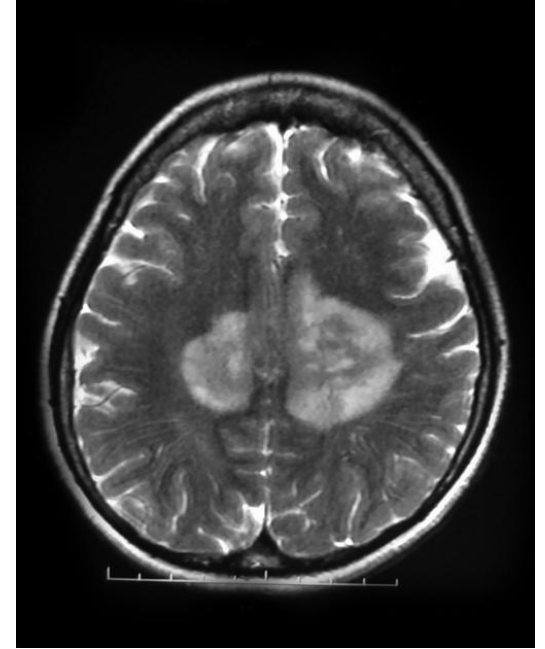
- Primer SSS lenfoması nadir
 - %30 HIV ile ilişkili

Norden AD. J Neurooncol 2011;101:487-93

- Serebral toksoplazmozdan ayırımı zor
 - Klinik ve radyolojik bulgular benzer
 - SPECT ve PET kullanılabilir
 - Beyin biyopsisi ile doku tanısı altın standart

Gersner ER. Arch Neurol 2010;67:291-7

- BOS'ta EBV-PCR tanıda yardımcı
 - sensitivite %83-100, spesifite %93-100



CD4 sayısı
<50
hücre/mm³

Primer SSS lenfoması

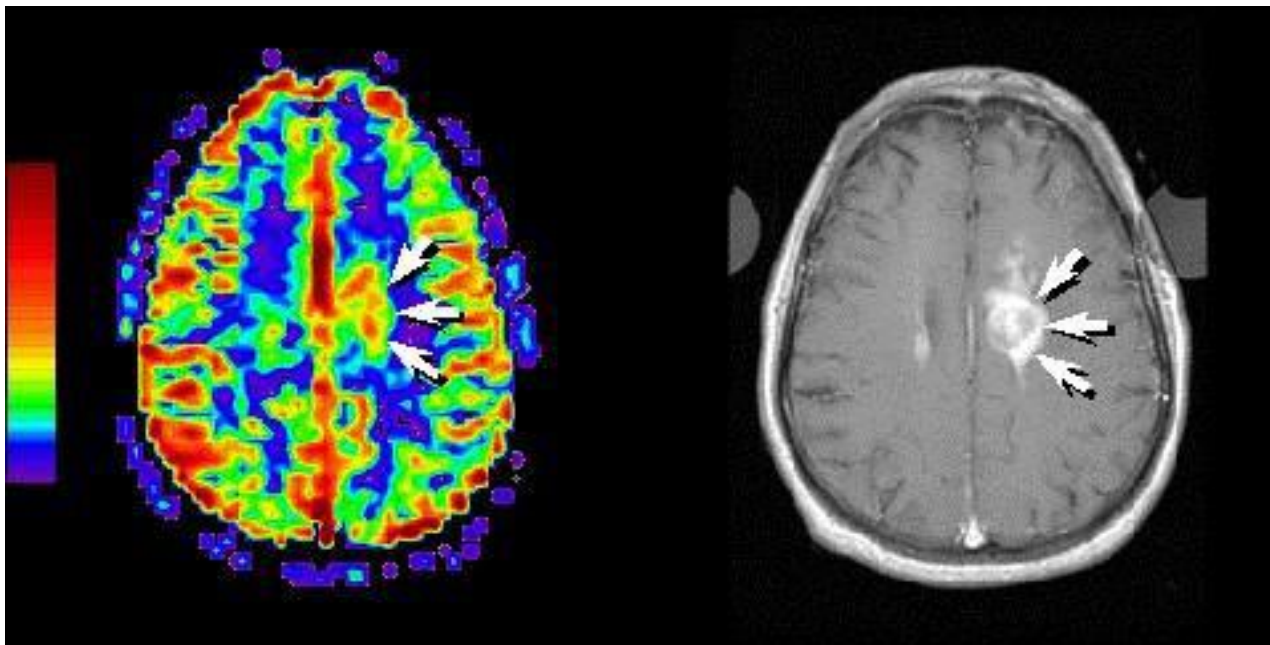
- Görüntüleme
 - En sık periventriküler bölge ve bazal gangliyonlarda tutulum
 - HIV enfekte olmayan hastalardaki lenfomalardan farklı olarak tutulum multifokaldır ve heterojen kontrastlanır
- Toksoplazmik ensefalitten ayırıcı tanısında PET ve SPECT önemli

Pierce MA. Ann Intern Med 1995;123:594-8

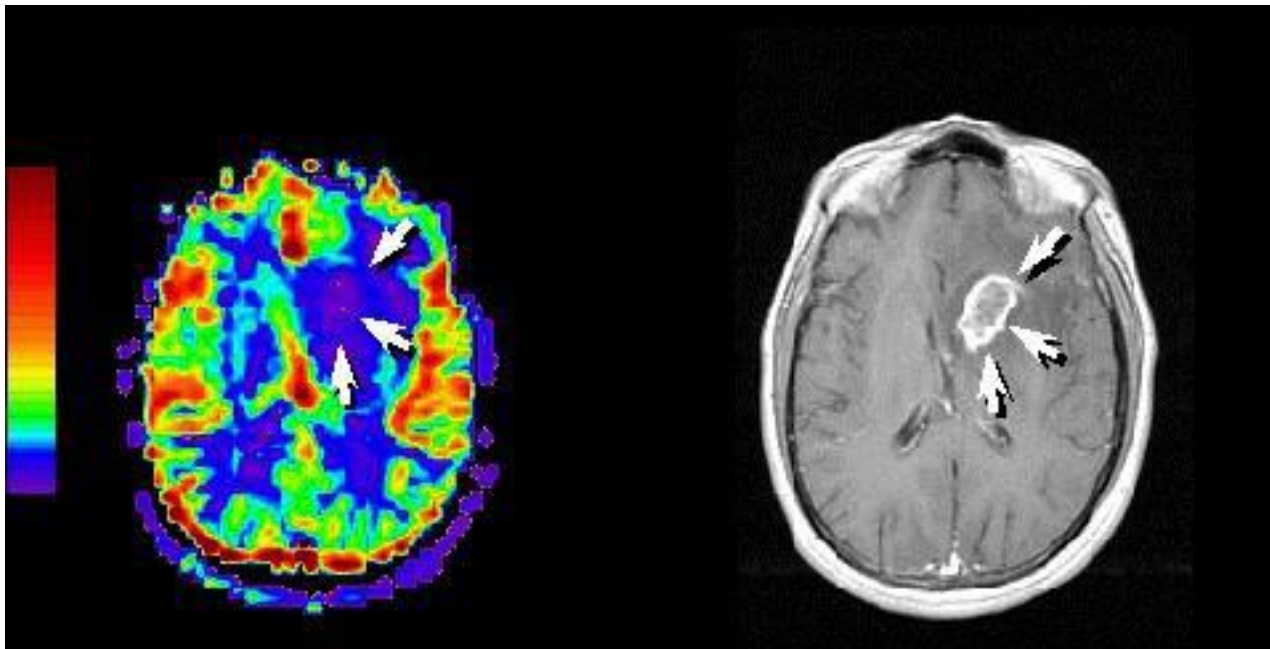
Ruiz A. AJNR Am J Neuroradiol 1994;15:1885-94

- SSS lenfomasında
 - SPECT'te talyum tutulumu,
 - PET'te glukoz ve metionin metabolizması daha yüksektir

Skiest DJ. J Infect 2000;40:274-81



Primer beyin
lenfoması



Toksoplazmoz

Aklımızda kalsın....

SSS belirtileri olan HIV enfekte hastalarda

- Toksoplazma ensefaliti
- PML
- Kriptokok enfeksiyonu
- CMV
- SSS lenfoması mutlaka akla gelmeli

Ayırıcı tanı

- Görüntüleme yöntemleri (özellikle MR)
- BOS incelemesi
- Beyin biyopsisi
- Serolojik tetkikler
- PCR



Teşekkürler...