

Olgular Eşliğinde HIV ve Santral Sinir Sistemi Fırsatçı Enfeksiyonları

Dr. Gönül ÇİÇEK ŞENTÜRK
SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH

İlk Adımda Hasta Yönetimi
KLİMİK, 15.12.2018, İstanbul



Sunum Planı

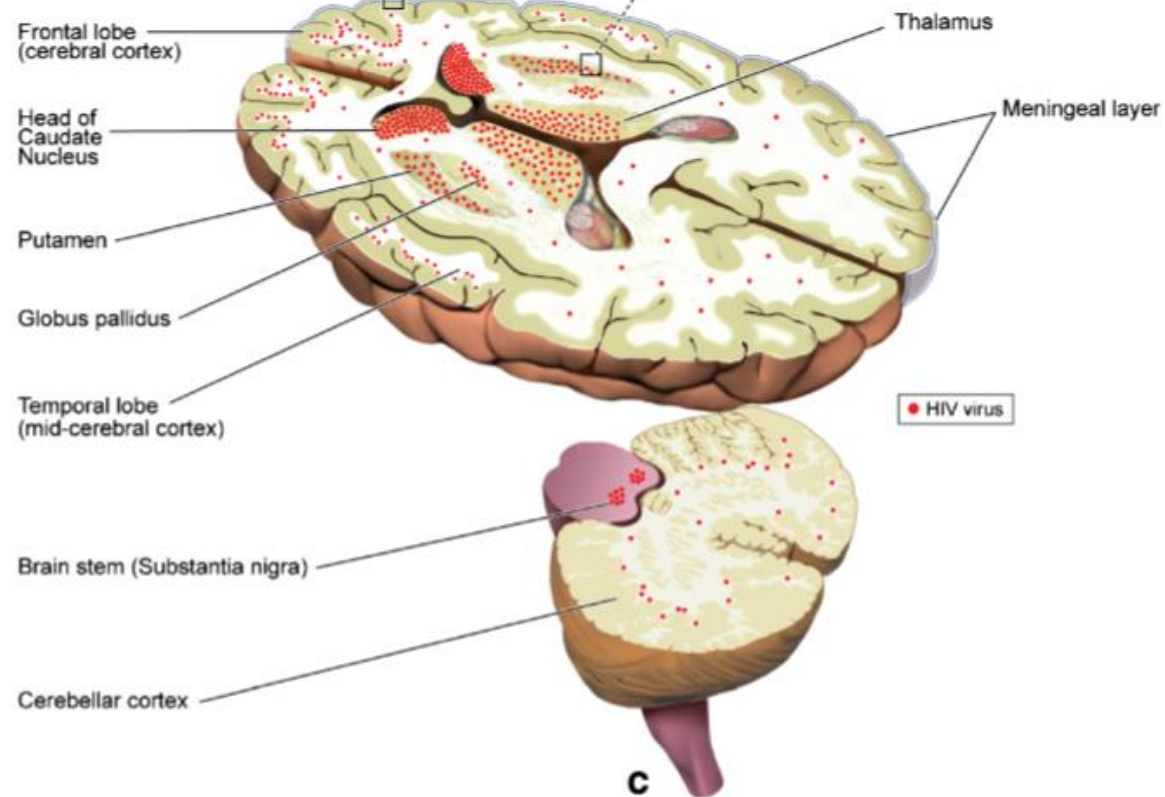
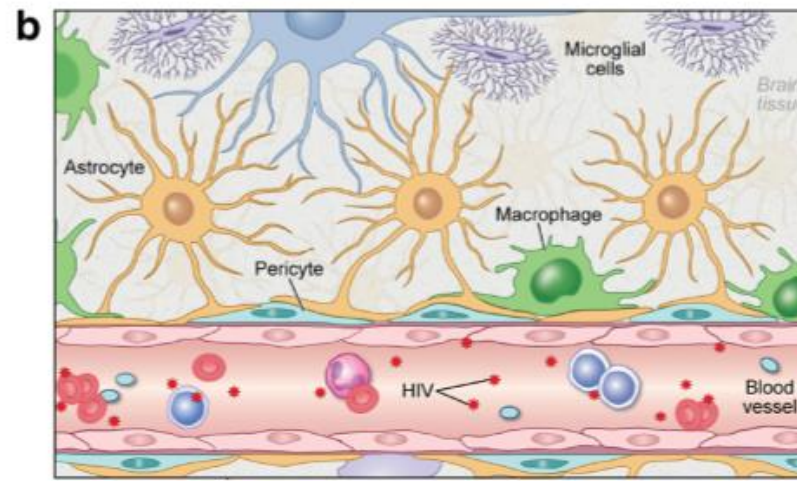
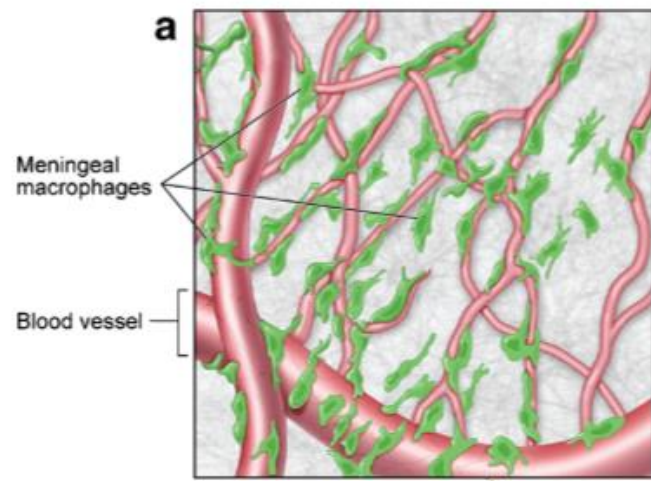
- HIV ve SSS (merkezi sinir sistemi)
- Olgu 1
- Olgu 2
- Kriptokok menenjit
- CMV ensefaliti

HIV ve SSS

- HIV, kişiye bulaştan yaklaşık 8 gün gibi kısa bir süre sonra santral sinir sistemine (SSS) ulaşmaktadır.
- SSS'ye girişi en sonunda mikroglia ve astrositler dahil olmak üzere SSS hücrelerinin enfeksiyonuna yol açar.
- SSS hücreleri bir kere enfekte olduktan sonra antiretroviral tedavi başlansa bile ömür boyu enfekte kalır.
- Hatta anti-retroviral ilaçların BOS'a yeterince geçememesi sonucunda burada HIV'e karşı direnç bile gelişebilir.

Chan P, Patel P et al. Distribution of HIV RNA in CSF and Blood Is Linked to CD4/CD8 Ratio During Acute HIV. JID 2018:218

Calcagno A et al. Treating HIV Infection in the Central Nervous System. Drugs. 2017 Feb;77(2):145-157



HIV enfeksiyonunda SSS tutulumu

Fırsatçı enfeksiyonlar

- Toksoplasma ensefaliti
- Progressif multifokal lökoensefalopati (PML)
- Kriptokok menenjit
- CMV ensefaliti
- Diğer

- Primer SSS lenfoması

Ko-enfeksiyonlar

- Tüberküloz
- Sifiliz
- HSV
- Toplum kaynaklı menenjitler

Direkt HIV ile ilişkili durumlar

- Akut menenjit
- Kronik menenjit
- HİNBH (HIV ilişkili nöro-bilişsel hastalık)
- Periferik nöropati
- Vakuoler miyelopati

Genel değerlendirme

- **HIV ile enfekte hastanın;**
- Mental durumunda veya nörolojik muayenesinde anormal bulgular geliştiğinde;
- Hasta genel (klinik ve laboratuvar) olarak değerlendirilir
- Kraniyal görüntüleme istenir (MR, BT)

John G Barlett. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. UpToDate

Hangi görüntüleme yöntemini isteyelim?

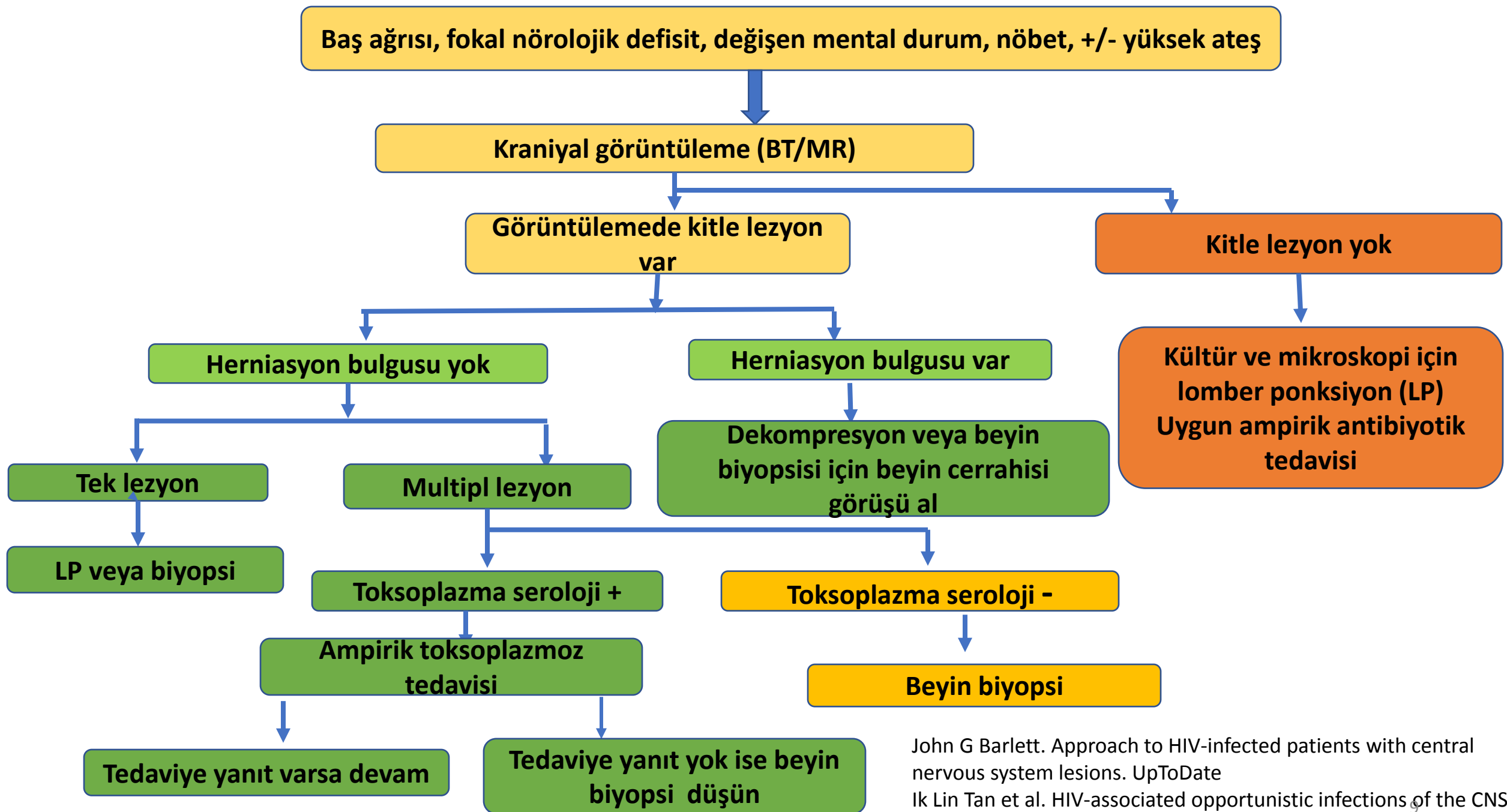
- **MR**, BT'den daha üstün
- Enfeksiyon veya tümör düşünülüyor ise **kontrastlı** çekilmeli
- PML düşünülüyor ise **MR spektroskopi** daha uygun

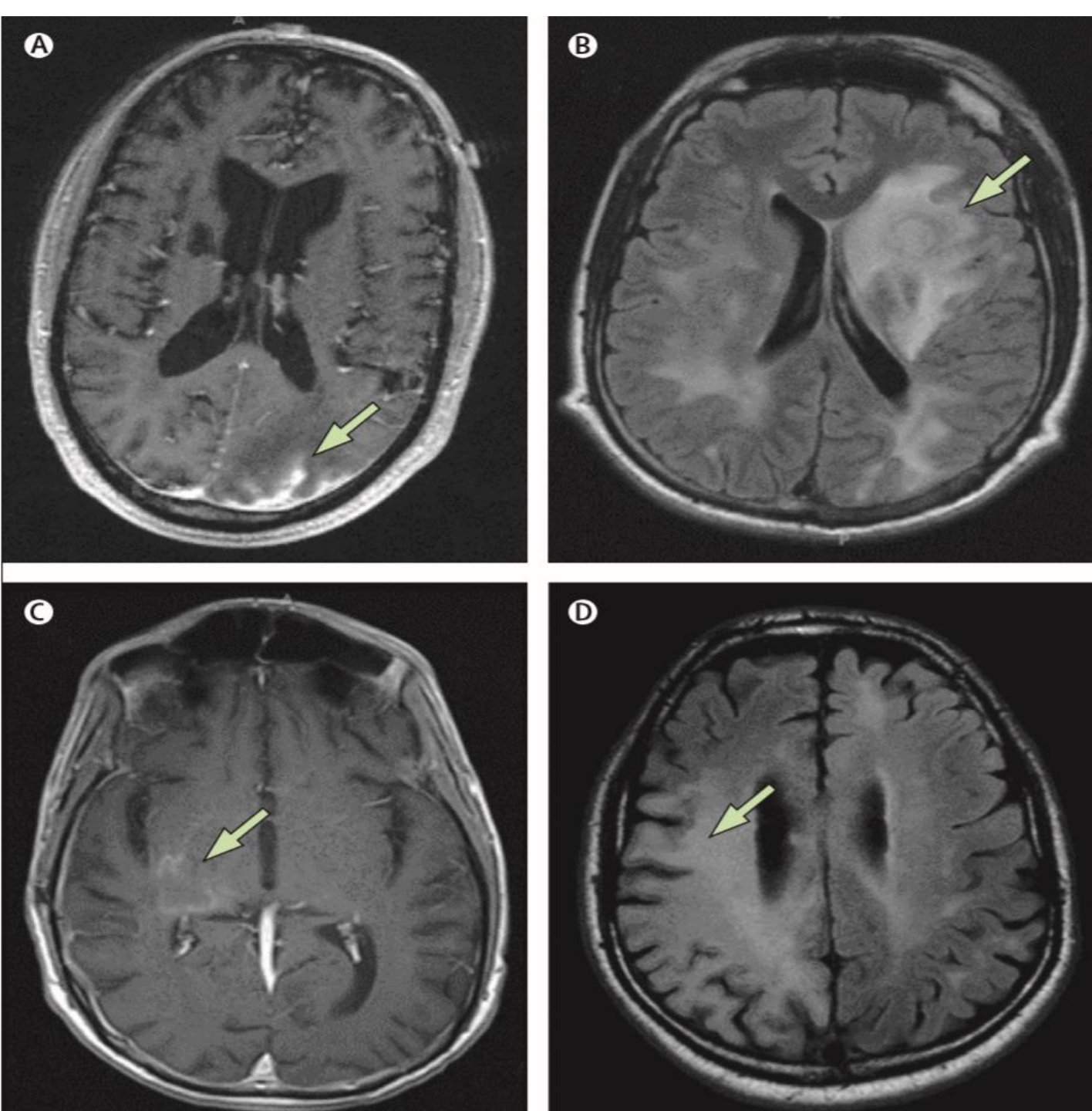
John G Barlett. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. UpToDate

CD4⁺ T hücre sayısının önemi

- CD4⁺T >500/ μ L ise normal immün kompetan konak gibi değerlendirilir
- 500/ μ L > CD4⁺ T >200/ μ L ise HIV ile ilgili bilişsel ve motor bozukluklar yaygındır ancak görüntülemede fokal lezyonlar pek görülmez
- CD4⁺ T < 200 / μ L ise fırsatçı enfeksiyonlar veya AIDS ilişkili tümör olabilir. Bu durumda kitle lezyonları etyolojisinde birden fazla faktör de rol alabilir.

John G Barlett. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. UpToDate





- A. Kriptokok menenjit
- B. Toksoplazma ensefaliti
- C. Primer SSS lenfoması
- D. Progressif multifokal lökoensefalopati (kontrassız)

Ik Lin Tan et al. HIV-associated opportunistic infections of the CNS Lancet Neurol 2012; 11: 605–17

Beyin omurilik sıvısında (BOS) ne çalışalım?

- Beyin omurilik sıvısı
 - Bakteriyel, fungal ve mikobakteriyel kültür
 - Lökosit sayımı, protein ve glukoz düzeyi
 - Sitoloji ve flow sitometri
 - PCR; JC virus, Epstein-Barr virus, CMV, Toxoplasma gondii, HSV-1, HSV-2 ve VZV
 - Kriptokok antijeni
 - Çini mürekkebi ve ARB boyama

Ik Lin Tan et al. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. Lancet Neurol 2012; 11: 605–17

Olgu 1

Olgu 1

- 47 yaşında, kadın
- Evli
- Temizlik şirketinde işçi

Olgu 1

- **ŞİKAYET:** Sağ kol ve bacakta güçsüzlük, yürüyememe, peltek konuşma
- **BAŞVURU TARİHİ:** 30.12.2011

Olgu 1

HİKAYE

- Ani gelişen sol kol ve bacakta güçsüzlük, yürüyememe, peltek konuşma şikayetleriyle acil servise başvuran hastanın çekilen beyin BT'sinde sol lentiform nükleus, talamus, korona radiatada şüpheli hipodens lezyonlar olması üzerine İskemik SVO? Tümöral lezyon? ön tanılarıyla nöroloji servisine yatırışı yapılmış.

Olgu 1

FİZİK MUAYENE

- Genel durumu orta
- Bilinç açık, uykuya meyilli, oryantasyon kooperasyonu kısıtlı
- Ateş: 38.5°C Nb: 90/dk TA: 110/80 mmHg
- Ağız mukozasında yaygın beyaz plaklar
- Sağ üst ekstremit motor kuvvet 3/5
- Sağ alt ekstremit motor kuvvet 4/5
- Ense sertliği (+)
- Diğer sistem muayeneleri doğal

Olgu 1

ÖZGEÇMİŞİ

Bilinen bir hastalığı yok

LABORATUVAR

HEMOGRAM

Lökosit: $2.500/\text{mm}^3$ (% 65 PNL, %25 lenfosit)

Hb: 10,9 gr/dl

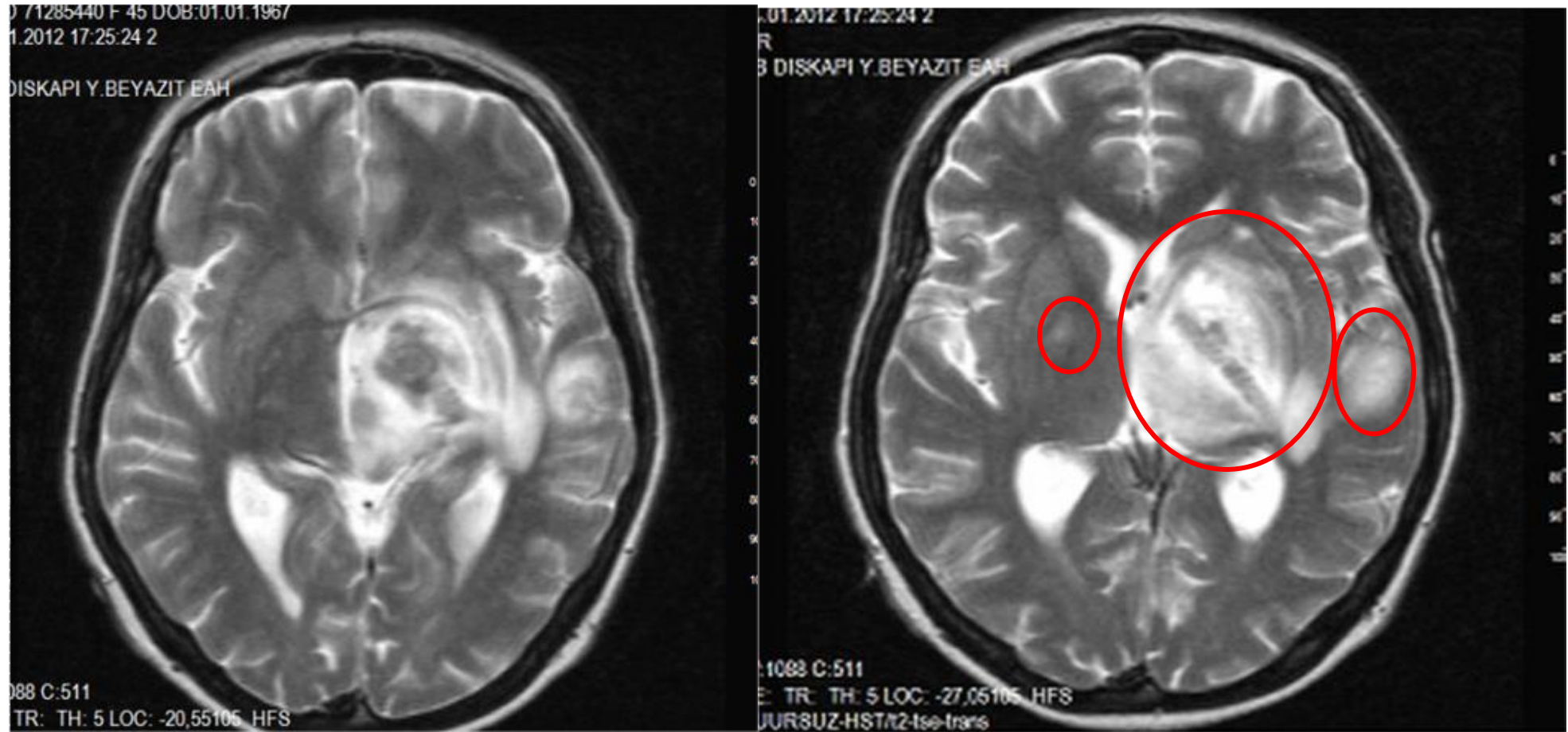
Htc: %33

Trombosit: $183.000/\text{mm}^3$

Olgu 1

- **CRP:** 9 mg/dl (N: 0-8)
- **Sedimentasyon:** 70 mm/saat
- **BİYOKİMYA**
 - AKŞ: 104 mg/dl
 - Üre: 30 mg/dl
 - Kreatinin: 0,7 mg/dl
 - AST: 48 U/L
 - ALT: 24 U/L

MR görüntüleme



Olgu 1

- **Kraniyal MR;** her iki serebral hemisferde multifokal odaklar halinde, sol serebral pedinkülde, mezensefalon sol kesiminde, 3. ventrikül komşuluğunda, sol talamus anterior kesiminde, lentiform nükleusta, her iki anterior komissur civarında T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens sinyal şiddetinde **kontrast tutulumu olan multipl odaklar** görülmektedir.
- Enfeksiyöz lezyon? Tümöral lezyon?

Olgu 1

- Tekrarlayan epileptik nöbet, ateş ve ense sertliği mevcut idi.
- Lomber ponksiyon (LP) planlandı ancak kitle etkisinden dolayı yapılamadı.
- Apse ön tanısı ile;
Vankomisin+seftriakson+metronidazol tedavisi başlandı.

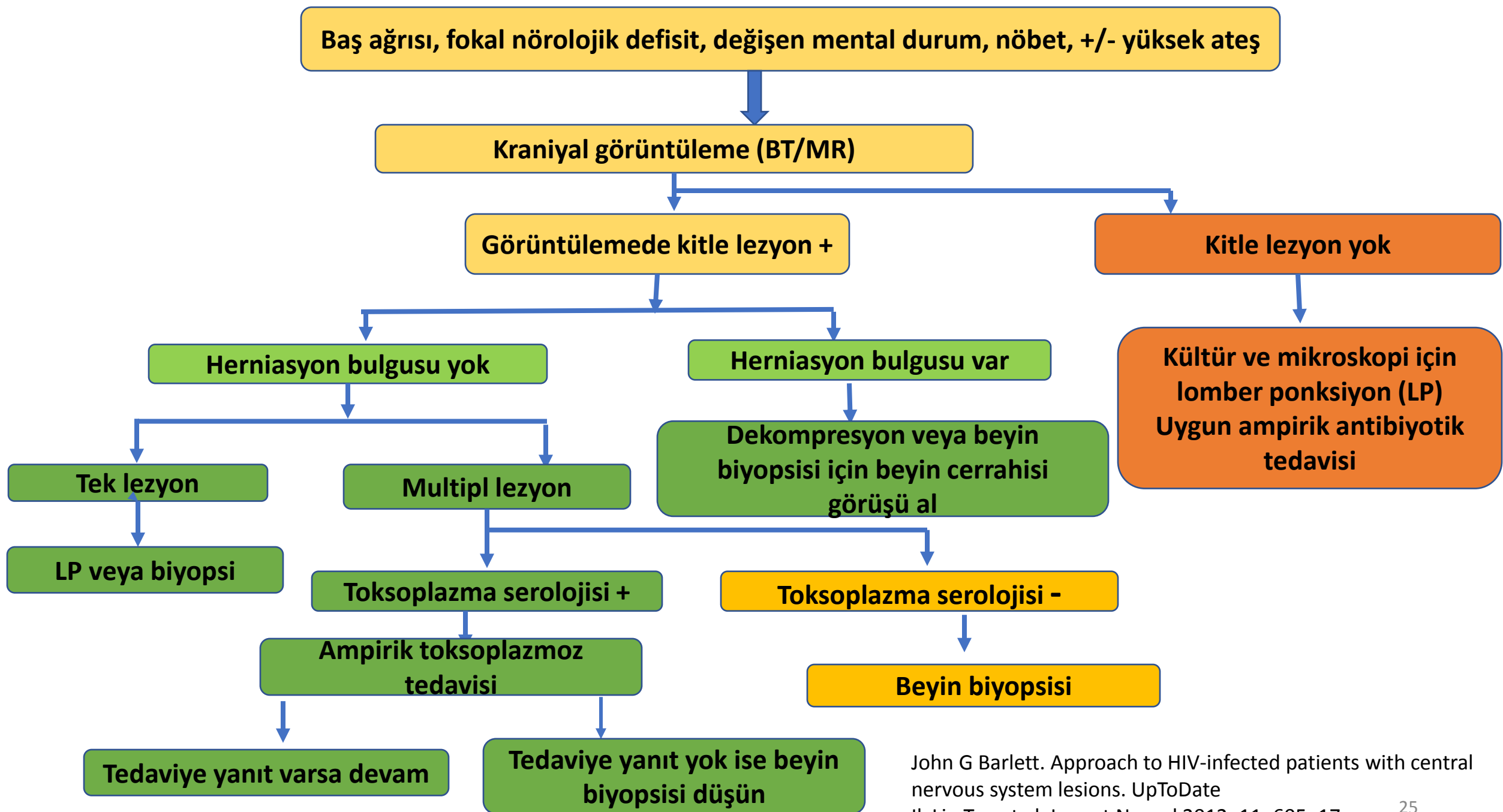
Olgu 1

- Hastanın anti-HIV ELISA testi sonucu reaktif olarak geldi.
- Bu arada eşinin 10 yıldır HIV pozitif olduğu ve tedavi gördüğü öğrenildi.

Olgu 1

- **CD4⁺ T lenfosit:** 17 hücre/ μ l
- **HIV RNA PCR:** 246.830 IU/mL

Ne yapalım?



Olgu 1

- HBsAg (-) Anti-HBs (-) Anti-HCV (-)
- VDRL (-) RPR (-) TPHA (-)
- Toksoplazma IgM (-) **IgG (+)**
- CMV IgM (-) **IgG (+)**
- Rubella IgM (-) **IgG (+),**

TDT: Anergik

PA Akciğer Grafisi: Doğal

Batın USG: Doğal

Ne Yapalım

TEDAVİ PLANI

- **Hastada serebral toksoplazma enfeksiyonu düşünüldü.**
- Trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX, trimetoprim 10 mg/kg/gün)
- Azitromisin profilaksisi
- Orofarengeal kandidiazis için flukonazol tedavisi
- HIV enfeksiyonuna yönelik;
 - **Efavirenz ve tenofovir DF/emtristabin tablet başlandı.**
- Vankomisin+seftriakson+metronidazol tedavisi kesildi.

Tedavinin 4. haftası

- HIV RNA: 331 IU/ml
CD4⁺ T lenfosit: 15 hücre/ μ l
- Bilinci tamamen açıldı, fizik tedavi ile destekli yürümeye başladı.
- Kontrol MR'da lezyonların gerilediği görüldü.

Olgu 1

- Hasta taburcu edildi.
- En son kullandığı ilaçlar:
 - **TMP-SMX + azitromisin**
 - **Efavirenz ve tenofovir DF/emtristabin tablet**

Olgu 1

- Hasta taburcu olduktan 20 gün sonra şiddetli bulantı kusma şikayeti ile başvurdu. Karaciğer fonksiyon testlerinin (KCFT) yükseldiği görüldü.
- AST: 300 U/L ALT: 280 U/L
- ALP: 2800 U/L GGT: 1890 U/L
- T. bil: 1.1 mg/dl D. bil: 0.7 mg/dl
- Batın USG: Patoloji saptanmadı.

Olgu 1

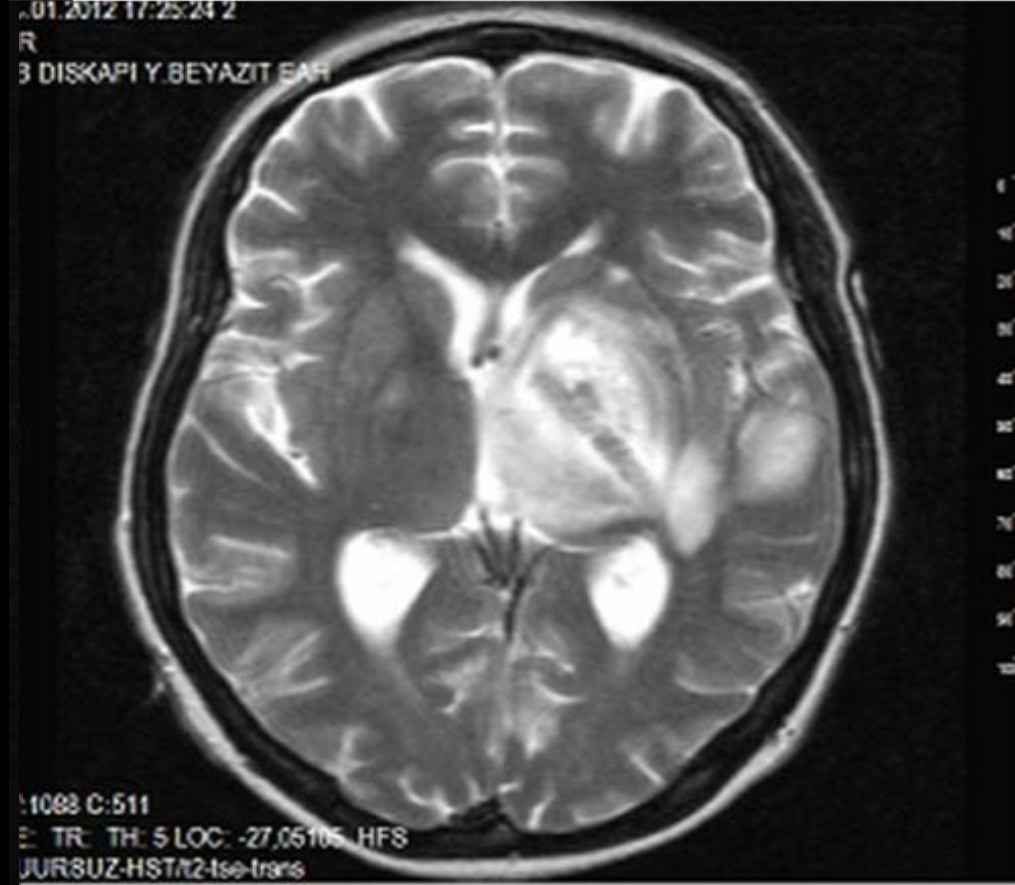
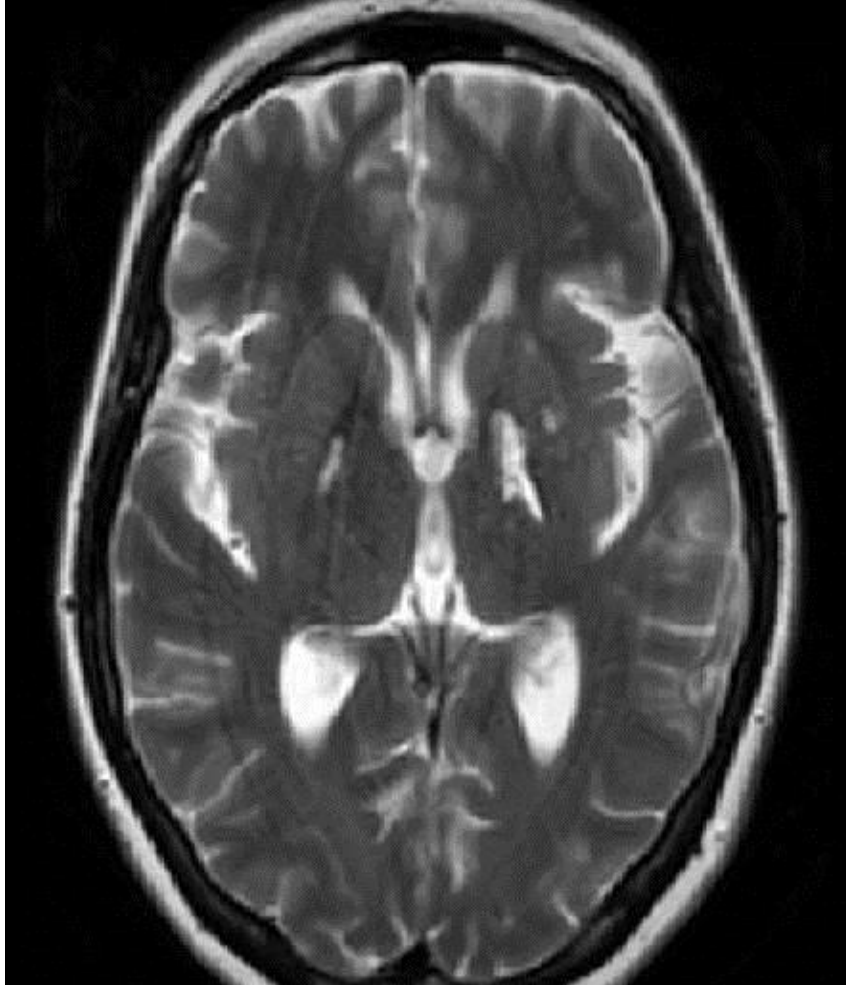
- TMP-SMX tedavisi kesildi.
- Primetamin + sülfadiazin +folinik asit tedavisi başlandı.
- Tedavi değişikliği sonrası KCFT değerleri düşen (AST: 70 U/L ALT: 73 U/L) ve oral alımı düzelen hasta taburcu edildi.

Olgu 1

- Toksoplazmoz tedavisinin 7. ayı;
- Çekilen MR görüntülemesinde hastanın lezyonlarının tamamına yakını geriledi.
- Hasta günlük işlerini yapabilir hale geldi.
- Nöroloji ve radyoloji ile konsulte edildi.
- Tedavi sekonder profilaksi dozunda devam edildi.
- CD4⁺ T lenfosit: 150 hücre/ μ L
- Viral yük: saptanmadı

Tedavi Öncesi;

Tedavi Sonrası;



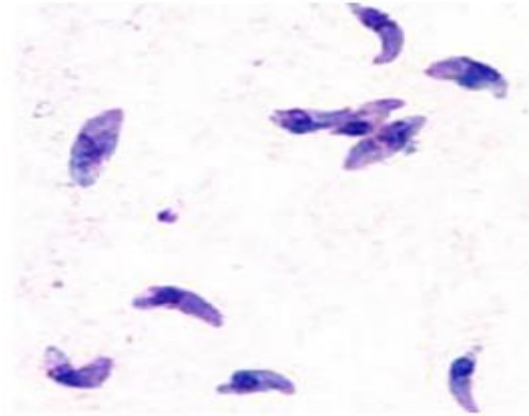
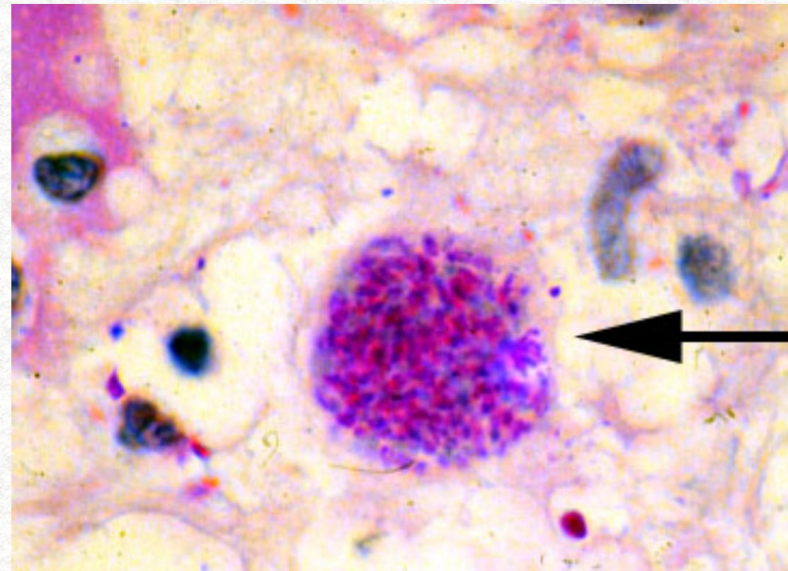
Takipler

	Başlangıç	1. ay	4. ay	7. ay	10. ay	16. ay	12.11.2018
HIV RNA PCR (IU/ml)	246.830	331	saptanmadı	saptanmadı	saptanmadı	saptanmadı	saptanmadı
CD4⁺ (hücre/μl)	17	15	152	324	372	410	653

Serebral Toksoplazmoz

- Toksoplazma ensefaliti (TE)'nin etkeni *T. gondii*'dir.
- Genellikle latent doku kistlerinin (bradizoit) aktif hale (takizoit) gelmesi ile olur.
- Primer enfeksiyon sırasında da oluşabilir.

Brain, toxoplasmosis, tissue cyst, PAS
Click picture to enlarge. Click window to return



T. gondii tachyzoites

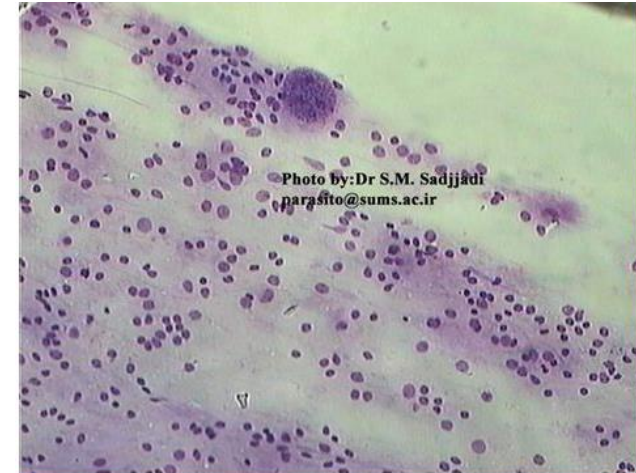


Photo by: Dr S.M. Sadjjadi
parasito@sums.ac.ir

Serebral toksoplazmoz-tanı

- MR veya BT'de multipl kontrast tutan lezyon
- Toksoplazma IgG (+),
- Başlanan ampirik tedaviye yanıt var  Toksoplazma ensefaliti
- %3 hasta seronegatif olabilir.
- BOS'tan *T. gondii* PCR bakılabilir (Spesifite %100'e yakın ancak sensitivite %50)

Tedaviyi başladık ne zaman tekrar değerlendirelim?

- Tedaviye yanıt için median süre 5 gün
- 7. günde %74, 14. günde %91 klinik olarak tedaviye yanıt mevcut.
- 10-14 gün içinde klinik yanıt olmaz ise tanı tekrar gözden geçirilmelidir.

Ik Lin Tan et al. HIV-associated opportunistic infections of the CNS Lancet Neurol 2012; 11: 605–17

Serebral toksoplazmoz tedavisi

	İlaç	Doz	Öneriler
Primer tedavi	pirimetamin + sülfadiyazin Folinik asit	İlk gün 200 mg po, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün po • < 60 kg; 1 x 50 mg/gün po • ≥ 60 kg; 2 x 3000 mg/gün po/iv • < 60 kg; 2 x 2000 mg/gün po/iv 1 x 10-15 mg/gün po	» Kemik iliği toksisitesi özellikle nütropeni açısından takip edin. » Sülfadiyazin, kristalüri yapabilir, » ürolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin

Serebral toksoplazmoz tedavisi

Alternatif tedavi	Pirimetamin + klindamisin + folinik asid	İlk gün : 200 mg po, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün po • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün po 4 x 600-900 mg/gün po/iv 1 x 10-15 mg/gün po	Kemik iliği toksisitesi özellikle nütropeni açısından takip edin.
	veya TMP-SMZ	2 x 5 mg TMP/kg/gün iv/po 2 x 25 mg SMZ/kg/gün iv/po	Eğer oral yolla tedavi mümkün değilse tercih edilir
Alternatif tedavi	veya pirimetamin + atovakon + folinik asit	İlk gün : 200 mg po, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün po • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün po 2 x 1500 mg/gün po (gıda ile) 1 x 10-15 mg/gün po	Kemik iliği toksisitesi özellikle nütropeni açısından takip edin.
	veya sülfadiazin + atovakon	• ≥ 60 kg: 2 x 3000 mg/gün po/iv • < 60 kg: 2 x 2000 mg/gün po/iv 2 x 1500 mg/gün po (gıda ile)	» Sülfadiazin, kristalüri yapabilir, ürolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, » mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini » kontrol edin
	veya pirimetamin + azitromisin + folinik asit	İlk gün : 200 mg po, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün po • < 60 kg: 1 x 50 mg/gün po 1 x 900-1200 mg/gün po 1 x 10-15 mg/gün po	Kemik iliği toksisitesi özellikle nütropeni açısından takip et.

Sekonder profilaksi

- İmmün düzelme sağlanamayan serebral toksoplazmozlu olgularda, ömür boyu baskılama tedavisi veya sekonder profilaksi uygulanması gerekmektedir.
- Akut tedaviyi takiben uygulanan **baskılama tedavisinde ilaç dozları tedavi dozunun yarısı** olarak önerilmektedir.
- Primetamin kemik iliği toksisitesi nedeniyle, klindamisin ise kan beyin bariyerini yeterli düzeyde geçemediği için profilakside pek tercih edilmez.

Sekonder profilaksiye ne zaman geçelim?

- Genel olarak toksoplazma ensefalitinin tedavi süresi 6 hafta
- Ancak klinik kötü ve radyolojik görüntüde lezyonlar geniş ise bu tedavinin uzatılacağı söyleniyor, maksimum süre belirtilmemiş.
- Aylarca tedavinin verildiği olgu bildirimleri mevcut

Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2018

Sekonder profilakside ne verelim

	İlaç	Doz	Öneriler
Primer tedavi	pirimetamin + sülfadiyazin Folinik asit	İlk gün 200 mg po, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün po • < 60 kg; 1 x 50 mg/gün po • ≥ 60 kg; 2 x 3000 mg/gün po/iv • < 60 kg; 2 x 2000 mg/gün po/iv 1 x 10-15 mg/gün po	» Kemik iliği toksisitesi özellikle nötropeni açısından takip edin. » Sülfadiyazin, kristalüri yapabilir, » ürolitiyazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
Alternatif tedavi	Pirimetamin + klindamisin + folinik asid veya TMP-SMZ	İlk gün : 200 mg po, sonra • ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/gün po • < 60 kg; 1 x 50 mg/gün po 4 x 600-900 mg/gün po/iv 1 x 10-15 mg/gün po 2 x 5 mg TMP/kg/gün iv/po 2 x 25 mg SMZ/kg/gün iv/po	Kemik iliği toksisitesi özellikle nötropeni açısından takip edin. Eğer oral yolla tedavi mümkün değilse tercih edilir

Sekonder profilaksiyi ne zaman keselim?

- CD4⁺ T sayısı 6 aydan uzun süre ≥ 200 hücre/mm³ düzeyinde seyrettiğinde sekonder profilaksi kesilebilir.
- Ancak profilaksi kesilmeden önce MRG kontrolü yapılmalıdır; MRG'de lezyon görülmesi durumunda CD4⁺ T sayısı ≥ 200 hücre/mm³ üzerinde bile olsa nüks gözlenebileceğinden, bu olgularda lezyon kaybolana kadar profilaksiye devam edilebilir.

Primer profilaksi; ne zaman ne verelim?

İlk seçenek

- TMP-SMX fort tb/gün

Toksoplasma IgG (+),
CD4⁺ T <100 hücre/mm³
olduğu zaman başlanır.

Alternatif seçenek

- TMP-SMX fort tb/haftada 3 gün
- TMP-SMX tb/gün
- Dapson 50 mg/gün + (primetamin 50 mg + folinik asit 25 mg) /hafta
- (Dapson 200 mg + primetamin 75 mg + folinik asit 25 mg) /hafta
- Atovakon 1500 mg/gün
- (Atovakon 1500 mg + primetamin 25 mg + folinik asit 10 mg) /gün

Primer profilaksiyi ne zaman keselim?

- CD4⁺ T hücresi sayısı 3 ay süreyle $\geq 200/\text{mm}^3$ düzeyinde seyrettiğinde profilaksi kesilebilir.
- Toksoplazma IgG negatif olgulara, parazite maruz kalmamaları için gerekli eğitimler verilmelidir
- Hastaların az pişmiş veya çiğ et tüketiminden ve immün yetmezlik durumu ortadan kalkıncaya kadar kedi dışkısı ile temas etmekten kaçınmaları önerilir.

Olgu 2

Olgu 2

- 56 Y, erkek hasta
- Evli
- İnşaat işçisi
- Başvuru tarihi: 11.04.2016
- Şikayet: Her iki gözde görme kaybı

Olgu 2

- Hasta öncelikle bir göz hekimine muayene oluyor.
- Göz damlası veriliyor, tam görme kaybı olunca nöroloji görüşü isteniyor.
- Kraniyal MR ve MR anjiyografi çekiliyor.

Olgu 2

- Kraniyal MR: Bilateral oksipitotemporoparietal bölgede gliozis (**demyelinizasyon**) ile uyumlu **kontrast tutmayan** yamasal sinyal değişiklikleri,
- Kraniyal MR anjiyografide periventriküler beyaz cevherde yamasal iskemi alanları saptanıyor.
- HSV ensefalit sekeli, primer SSS lenfoması, gliomatozis serebri ön tanıları ile nöroloji kliniğine yatırılıyor.
- Anti-HIV ELISA testi reaktif, doğrulama sonucu pozitif gelen hasta kliniğimize nakil alınıyor.

Olgu 2

FİZİK MUAYENE

- Genel durumu iyi
- Bilinç açık, oryantasyon ve kooperasyonu kısıtlı,
- Konuşma; dizartrik
- Ateş: 36.5 °C Nb: 75/dk TA: 110/80 mmHg
- Ense sertliği yok, motor ve duyu defisiti yok, kraniyal sinirler intakt, derin duyu normal, yürüme paterni ataksik idi.
- Diğer sistem muayeneleri doğal

Olgu 2

LABORATUAR

HEMOGRAM

Lökosit: 4500/mm³

Hb: 12,4 gr/dl

Htc: %39

Trombosit: 179.000/mm³

- CRP: 13 mg/dl (N: 0-8)
- Sedimantasyon: 25 mm/saat

BİYOKİMYA

- AKŞ: 87 mg/dl
- Üre: 25 mg/dl
- Kreatinin: 0,95 mg/dl
- AST: 16 U/L
- ALT: 10 U/L
- LDH: 147 U/L

Olgu 2

- HBsAg (-) Anti-HBs (+) Anti-HCV (-)
- VDRL (-) RPR (-) TPHA (-)
- Toksoplazma IgM (-) IgG (-)
- CMV IgM (-) **IgG (+)**
- Rubella IgM (-) **IgG (+)**,

Quantiferon: (-)

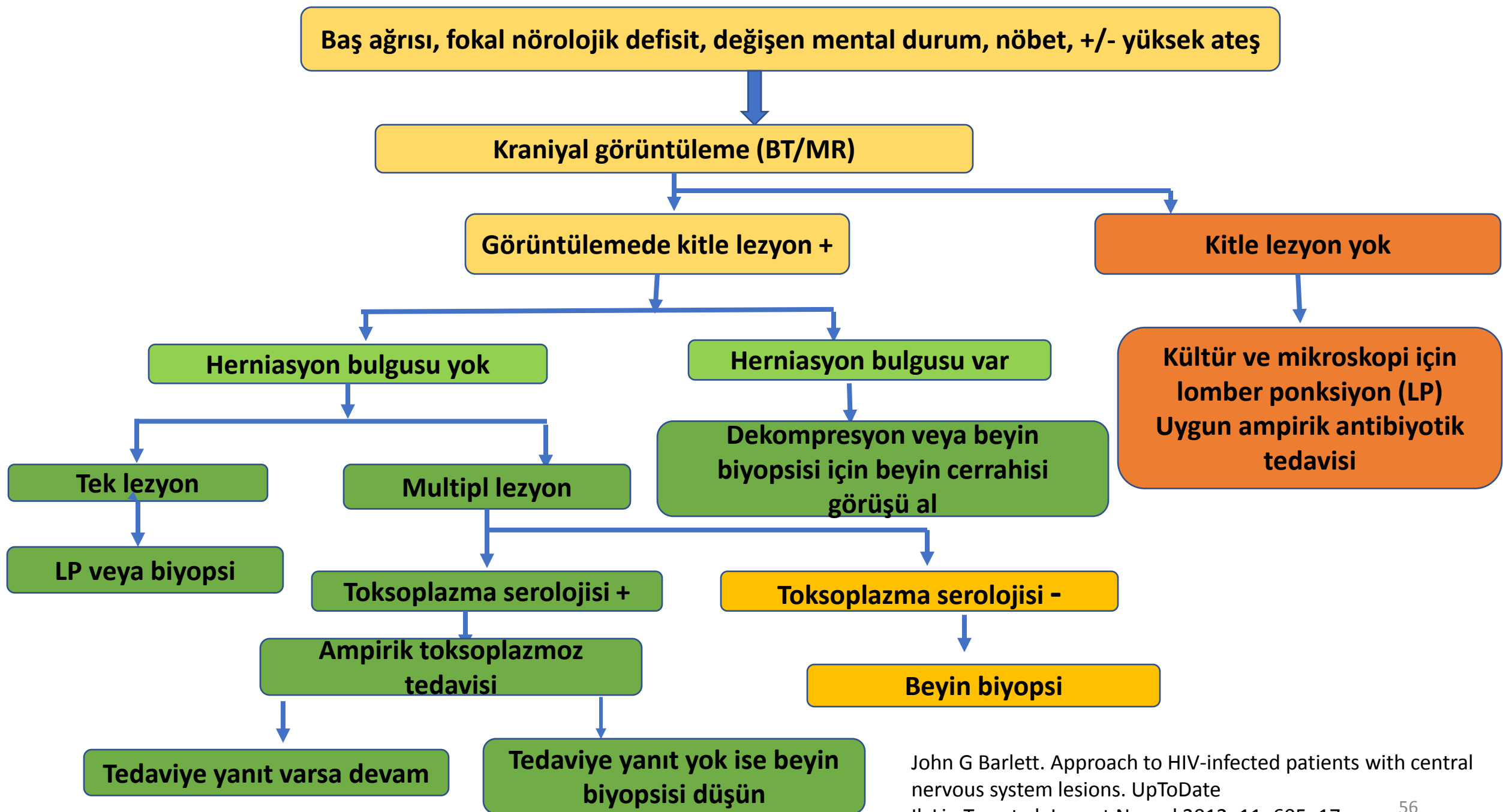
PA Akciğer Grafisi: Doğal

Batın USG: Doğal

Olgu 2

- **CD4⁺ T lenfosit:** 4 hücre/ μ L
- **HIV RNA PCR:** 890.374 IU/mL

Ne yapalım?



Olgu 2

- Bu hastaya LP yapabilir miyiz?
- Evet. Lezyonlar yamasal tarzda kitle etkisi yok
- Yeni görüntüleme isteyelim mi ? Ne isteyelim??
- MR spektroskopisi

LP sonucu

BOS

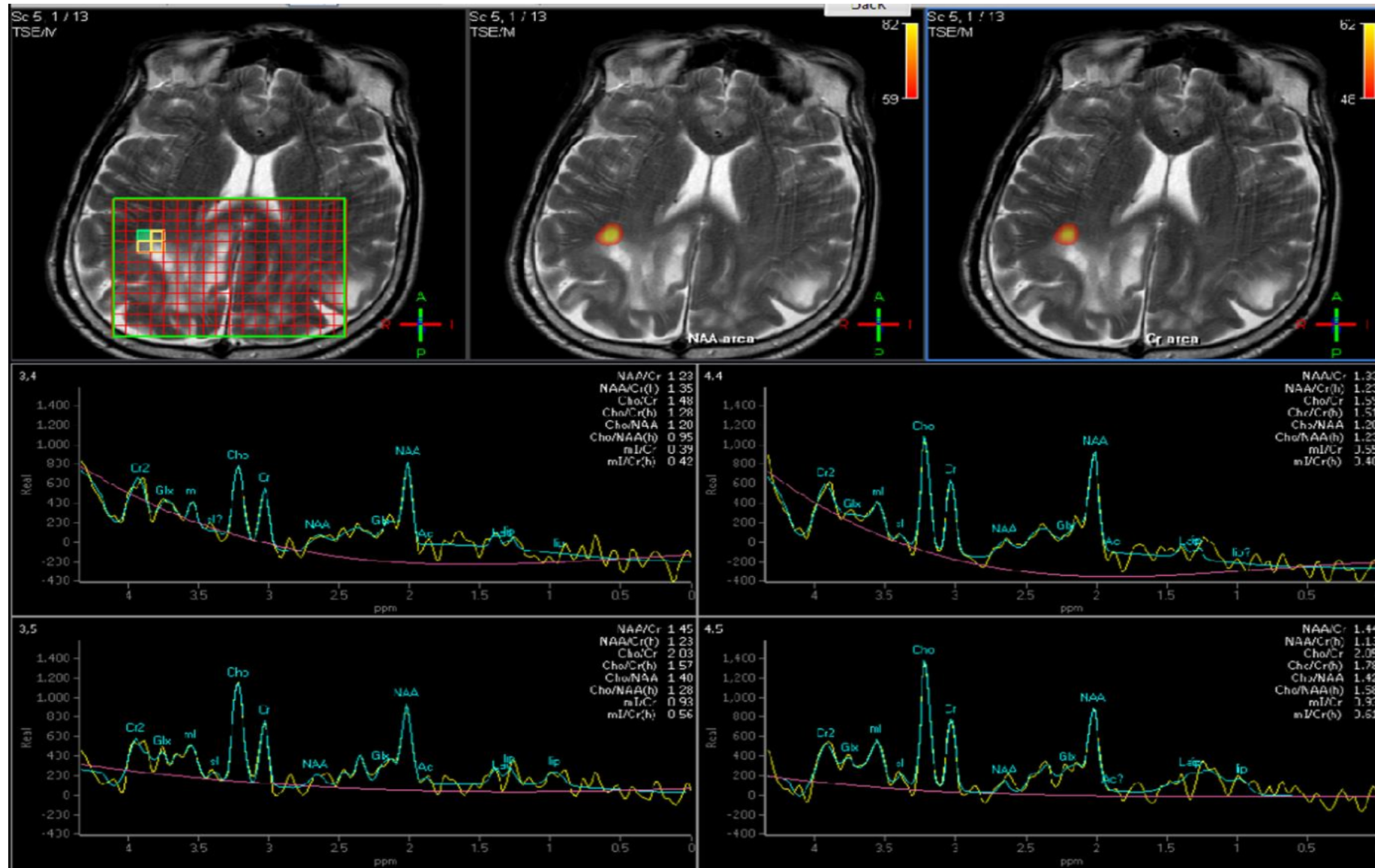
- Glukoz: 64 mg/dL
- Protein: 91 mg/dL
- Hücre: 5 lökosit/mm³, 100 eritrosit/mm³
- Mikobakteri PCR: Saptanmadı
- EZN boyama: ARB görülmedi
- Mikobakteri kültürü: üreme yok
- Brusella PCR: Saptanmadı

SSS viral etkenler multiplex PCR paneli

- HSV 1,2
 - Kabakulak PCR
 - VZV
 - Enterovirus
 - CMV
 - EBV
- negatif

Nöroloji kliniğinde yapılan LP ve tetkik sonuçları

MR spektroskopi



MR spektroskopi raporu

- Lezyonlar düzeyine yönelik yapılan MRS incelemesinde NAA (n-acetyl aspartat) düzeylerinde azalma, kolinde artış dikkati çekmiş olup kolin/NAA oranları yaklaşık 0.9, kolin/kreatin oranı 1.6 olarak ölçülmüştür. Bu düzeyde lipit laktat piki gözlenmemiştir. Aşikar miyoinositol piki kaydedilmemiştir. Diğer metabolitlerde anormallik saptanmamıştır. Bu bulgular konvansiyonel görüntülerle birlikte değerlendirildiğinde öncelikle **PML (progressif multifokal lökoensefalopati)** lehine değerlendirilmiştir

Bu bulgular PML (progressif multifokal lökoensefalopati) tanısı için yeterli mi?

PML/JC virüsü enfeksiyonu

- JC virüsünün neden olduğu, santral sinir sisteminin **fokal demiyelinizasyonu** ile karakterize fırsatçı bir enfeksiyonudur.
- **Sekonder demiyelinizan bir hastalıktır (primer demiyelinizan hastalık=multipl skleroz (MS)).**
- JC virüsü (John Cunningham virüsü (JCV)) polyomaviridae familyasının polyomavirus alt familyasına dahil olan bir virüstdür.
- Genetik olarak, BK virüse büyük oranda benzerdir.
- Sıklıkla CD4 T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda görülmekle birlikte, bazen etkin ART alan hastalarda da gelişebilmektedir.

PML/JC virüsü enfeksiyonu

- **Klinik bulgular;**
- Tutulan beyin bölgesine göre değişen fokal nörolojik kusurlara neden olur. Sıklıkla tutulan loblar oksipital (hemianopsi yapar), frontal ve parietal (afazi, hemiparezi ve duysal kusurlar), serebellar pedinküller ve derin beyaz cevherdir (dismetri, ataksi).
- Spinal tutulum nadirdir; optik sinirler tutulmaz. Klinik kötüleşme serebral toksoplazmoz ve primer beyin lenfomasının aksine haftalar içinde gerçekleşir.

PML/JC virüsü enfeksiyonu

Kesin tanı

- Klinik ve görüntüleme yöntemleri,
ve
- BOS'da JC virüsüne ait DNA tespiti
veya
- Beyinden alınan biyopsi örneğinin
histopatolojik incelemesi

'Olası PML' (presumptive tanı))

- Klinik ve radyolojik görüntüleme
tipik
- Diğer enfeksiyonlar ve tümör
dışlandı ise
- BOS'da JCV çalışılmasa da olası PML
tanısı konulabilir.

Chen S Tan et al. Lancet Neurol. 2010
April ; 9(4): 425–437

Olgu 2

- BOS'ta JCV bakmak için hastaya tekrar LP yapmak istedik,
- Ancak hasta ve yakınları kesinlikle ikinci kez LP yaptırmayı kabul etmediler.
- Hastaya tenofovir DF/emtristabin/elvitegravir/cobistat tedavisi
- Azitromisin ve TMP-SMX profilaksisi başlandı.

PML/JC virüsü enfeksiyonu

- **Tedavi**
- PML/ JC virüsü enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için etkin bir antiviral tedavi yoktur.
- Temel yaklaşım immün fonksiyonun korunması ve HIV ile ilişkili immünosüpresyonun düzeltilmesi için **etkin bir ART rejimi başlanmasıdır.**
- HIV ile ilişkili PML'de IRIS sık gelişir ve steroid tedavisi gerektirebilir. PML tanısı konulduğunda ART kullanmayan hastalarda hızla ART başlanmalıdır.
- Sidofovir tedavisi **önerilmemektedir (AII.)**

Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2018

■ Sekonder demiyelinizan hastalıklar

■ Akut dissemine ensefalomyelit- ADEM

■ Viral ensefalopati

- Progresif multifokal lökoensefalopati – PML
- HIV
- Subakut sklerozan panensefalit – SSPE
- Herpes ensefaliti

■ Nütrisyonel/vitamin eksiklikleri

- Santral pontin miyelinizosis

Olgu 2

- ART tedavisi ile hasta görmeye başladı.
- Radyolojik olarak da MR spektroskopide lezyonların kısmen gerilediği raporlandı.

	Başlangıç	1. ay	4. ay	7. ay	10. ay	14. ay	18. ay
HIV RNA PCR (IU/ml)	890.374	saptanmadı	4713	saptanmadı	saptanmadı	saptanmadı	saptanmadı
CD4+ T	4	7	18	22	68	60	63

Olgu 2

- Hasta Nisan 2017'de antiretroviral tedavinin (ART) birinci yılında inguinal lenfadenopati (LAP) ile geldi.
- Non-spesifik tedavi verildi ancak gerilemedi.
- Serum LDH: 5690 U/L olarak geldi.
- Hastaya **Burkitt lenfoma** tanısı konuldu.
- Hasta ve yakınları lenfoma tedavisini de belirli bir zamandan sonra kabul etmedi.
- Kasım 2017'de (ART'nin 76. haftasında) exitus oldu.

Kriptokok menenjit

- Santral sinir sistemi enfeksiyonu kriptokok enfeksiyonlarının en sık tutulum yeridir ve aynı zamanda en sık ölüm nedenidir.
- Santral sinir sistemi kriptokokkozu subakut menenjit veya meningoensefalit şeklinde olup, sıklıkla sinsi başlangıçlıdır.

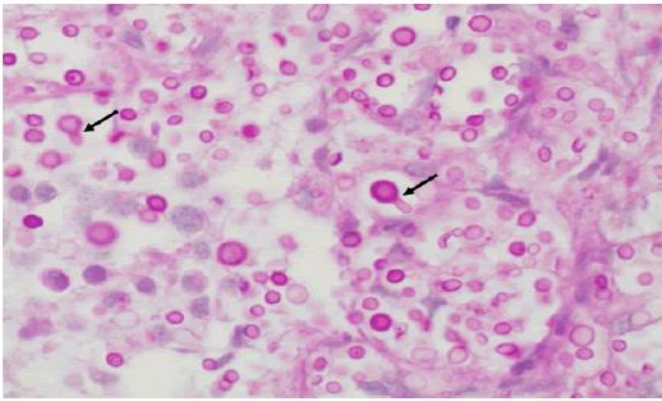
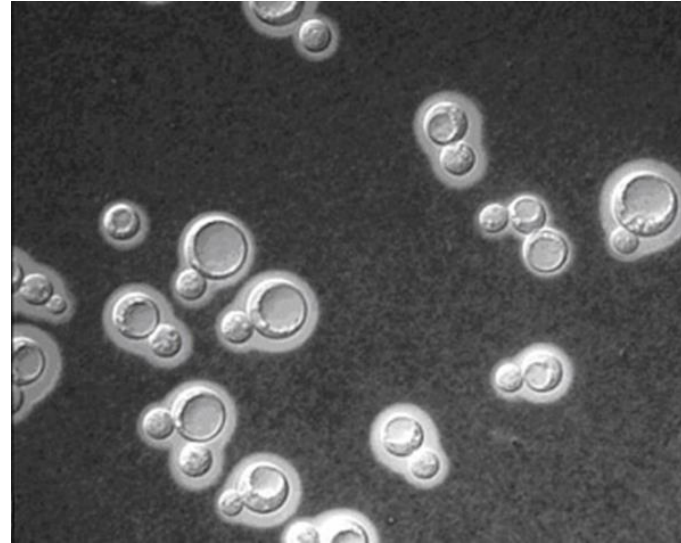


Figure 5: Photomicrograph of bone marrow trephine (PAS stain). The budding cryptococci during replication are highlighted. PAS, X50.

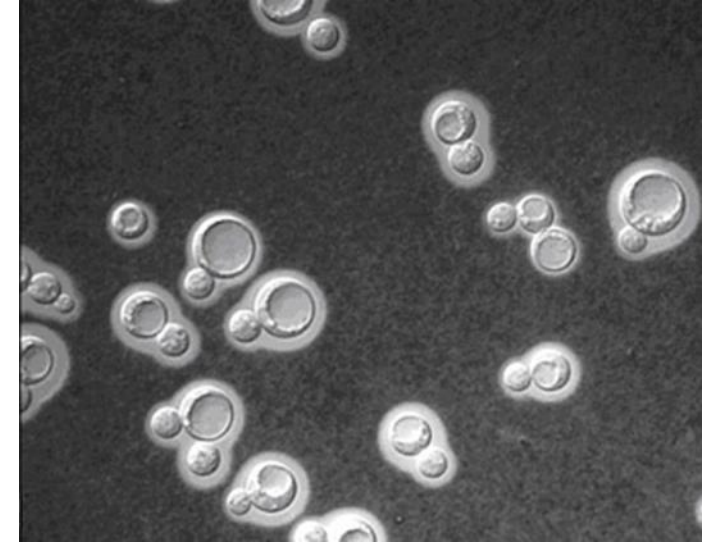


Kriptokok menenjit

- Hastalarda belirtiler haftalardır, aylardır (1-120 gün) var olabilir.
- En sık görülen belirti iki taraflı ve yaygın baş ağrısıdır.
- Bunun dışında ateş, kraniyal sinir felçleri, letarji, koma, hafıza kaybı gibi belirti ve bulgular görülebilir.
- Olguların %35'inde ateş olmayabilir, %8-25'inde nöbetler görülebilir. Ense sertliği bulgusu olguların sadece %30'unda vardır.

Kriptokok menenjit

- **Tanı**
 - Kültür altın standart
 - BOS'un çini mürekkebi ile boyanması
 - BOS'ta kriptokok antijeni



Kriptokok menenjitisi tedavisi

- Başlangıç tedavisi (en az 2 hafta)
 - Lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg iv ve flusitozin 25 mg/kg/gün po
veya
 - Amfoterisin B deoksilat 0.7 mg/kg/gün ve flusitozin 25 mg/kg/gün po
- Konsolidasyon tedavisi (en az 8 hafta)
 - Flukonazol 400 mg/gün po veya iv (800 mg yükleme dozunu takiben)
- İdame tedavi (en az 1 yıl)
 - Flukonazol (200/gün mg po)

Kriptokok menenjitisi

- cART 4 hafta ertelenmesi önerilir
- 14. günde BOS steril oldu ise konsolidasyon tedavisine geçilir.
- BOS basıncı ölçülmelidir.
- İntrakraniyal basıncı yüksek ise
 - Günlük LP takibi
 - Lomber direnç
 - Ventrikülo-peritoneal şant gerekirse düşünülebilir.

CMV Enfeksiyonu/hastalığı

- **CMV enfeksiyonu** viral antijenlerin veya nükleik asidin vücut sıvılarında veya dokularında klinik belirti ve bulgu olmadan saptanması
- **CMV hastalığı** ise klinik bulgular eşliğinde CMV enfeksiyonu kanıtlarının bulunmasıdır.
- HIV ile enfekte kişilerde kan PCR, CMV son organ hastalıklarının tanısında kullanılmaz.
- CD4 T lenfosit sayısı düşük olan kişilerde CMV enfeksiyonu olabilir ancak bu CMV hastalığı olduğu anlamına gelmez.
- CMV'ye karşı gelişen antikorlar tanı amacıyla kullanışlı değildir; ancak **IgG antikor düzeyinin negatif olması mevcut hastalık tablosunda CMV'nin etken olmadığını gösterir.**

CMV nörolojik tutulumu

- Demans, ventriküloensefalit ve poliradikülomiyelit şeklinde gelişir;
- CMV ensefalitine bağlı demans gelişen hastalarda letarji, konfüzyon ve ateş vardır.
- CMV ventriküloensefaliti akut başlangıçlı, fokal nörolojik bulgular, kraniyal sinir felçleri, nistagmusun eşlik ettiği bir tablo olup, hızla ölüme doğru ilerler.
- CMV poliradikülomiyeliti Guillian-Barre benzeri tabloya sebep olur; üriner retansiyon ve bacaklarda progresif, bilateral güçsüzlükle seyreder. Klinik tablo haftalar içinde barsak ve mesanede fonksiyon kaybına ve gevşek paraplejiye dönüşür.

CMV ensefaliti

- CMV'nin nörolojik tutulumunda, eşlik eden klinik bulgularla birlikte BOS veya beyin dokusunda PCR ile virüsün pozitif olması tanıyı kuvvetle düşündürür.
- CMV için tedavi başladıktan sonraki 1-2 hafta içinde CMV replikasyonu kontrol altına alınır. CMV için tedavi başladıktan sonra ART'nin 2 hafta içinde daha fazla geciktirilmeden başlanması önerilmektedir.

CMV ensefaliti- tedavi

- Gansiklovir 2x 5 mg/kg/gün iv
ve/veya
- Foscarnet 2x 90 mg/kg/gün iv
- Optimal tedavi süresi net değil. Hastanın semptomları gerileyene ve BOS'da CMV PCR saptanamayacak düzeye gelene kadar devam edilir.

CMV ensefaliti- tedavi

Sekonder profilaksi:

- Valgansiklovir 1x 900 mg/gün PO
veya
- Gansiklovir 1x5 mg/kg/gün, 5 gün/hafta iv
veya
- Foscarnet 1x 60-120 mg/kg/gün, 5 gün/hafta iv
- **CD4⁺ T > 200, viral yük saptanamayacak düzeyde 3 ay süre devam ettiğinde kesilir.**

EACS Guidelines version 9.1
Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2017HIV/AIDS

Özet

- HIV ile enfekte hastalarda SSS fırsatçı enfeksiyonları çoğunlukla CD4⁺ T hücre sayısı < 200 olduğunda gelişir.
- Tanıda laboratuvar ve kraniyal görüntüleme önemli
- MR BT'den üstün. Enfeksiyon ve tümör düşünülüyor ise kontrastlı istenmeli.
- Toksoplazma ensefalitinde birden fazla kitle lezyon ve toksoplazma IgG (+) olması ampirik tedavi için yeterli
- PML demiyelinizasyon ile kendini gösterir. Kitle etkisi yoktur. MR spektroskopi tanıya oldukça yardımcı

Özet

- Kriptokok, **menenjit** yapar. Çini mürekkebi ile boyama önemli. BOS basıncı önemli.
- CMV enfeksiyonlarında **enfeksiyon** ile **hastalığı** ayırmak gerekir. Kan CMV PCR değerinin son organ hastalığının tanısında önemi yok. Tutulduğunu düşündüğümüz organda klinik hastalık ve patoloji sonucu önemli. CMV ensefalitinde BOS veya beyin dokusunda CMV PCR tanı için gerekli.



TEŞEKKÜRLER...