

Olgular Eşliğinde HIV ile Yaşayan Hastalarda Santral Sinir Sistemi Fırsatçı Enfeksiyonları

Prof. Dr. Halis Akalın

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Fırsatçı SSS İnfeksiyonları

- 1996-1997 yılında 1000 hasta yılına 13.1
- 2006-2007 yılında 1000 hasta yılına 1

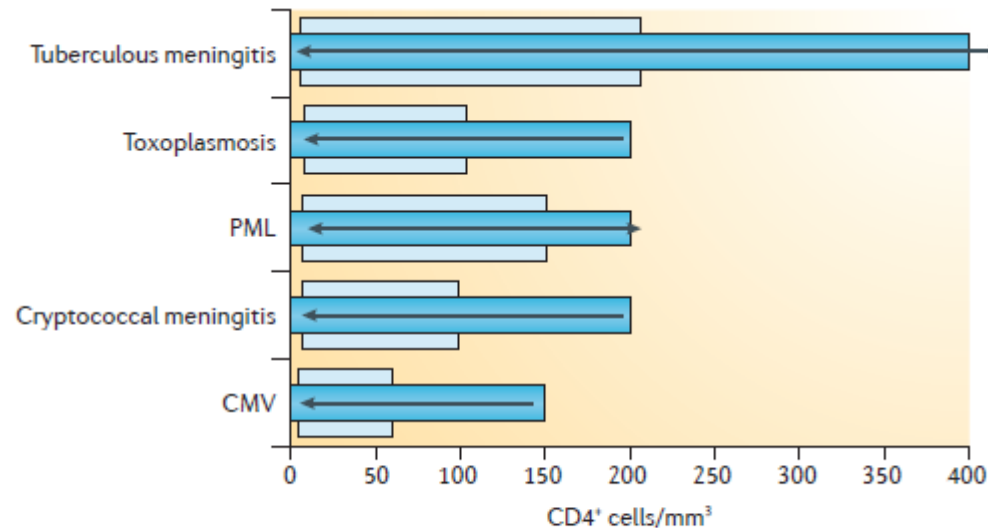


Figure 1 | **Level of immunosuppression and risk of opportunistic infections.** This figure depicts the concentration of CD4⁺ cells in which a given HIV-associated CNS opportunistic infection can develop (dark blue bars). Rare cases of infections reported past these limits are indicated by arrows. The light blue overlay grossly depicts the most common CD4⁺ cell counts for each respective opportunistic infection^{14,34,106,113-115}. CMV, cytomegalovirus infection, PML, progressive multifocal leukoencephalopathy.

Afrika'da Fırsatçı Enfeksiyonlar

- Afrika, 2000-2017
- Meta-analiz
- En sık HAND, nöropati, miyopati(>%50)
- Fırsatçı enfeksiyonlar(>%20), 6-9 aylık mortalite %60-70)
- En sık fırsatçı SSS enfeksiyonları
 - Kriptokok menenjit
 - Tüberküloz menenjit
 - Tokso plazma ensefaliti
 - Akut bakteriyel menenjit

Olgu-1

- 27 yaşında erkek hasta
- 15 gün önce başlayan sol kol ve bacakta **koreiform hareketler** ile başvurmuş
- Kranial MRG: Etrafında ödem olan talamik kitle
- Hastaya deksametazon 2x4 mg PO başlanmış ve operasyon planı ile Beyin Cerrahisi Kliniği'ne yatırılmış
- Preoperatif tetkiklerinde yüksek titrede Anti-HIV pozitifliği saptanması üzerine tarafımıza danışıldı

Anamnez

- 8 yıl önce inguinal herni nedeniyle opere
- Alkol kullanımı var
- 4-5 ay önce şüpheli cinsel ilişki?
- Ara ara ishal atakları
- Son 4 ayda istemsiz kilo kaybı(10 kg)
- Son 1-2 aydır üst solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle sık oral antibiyotik kullanımı

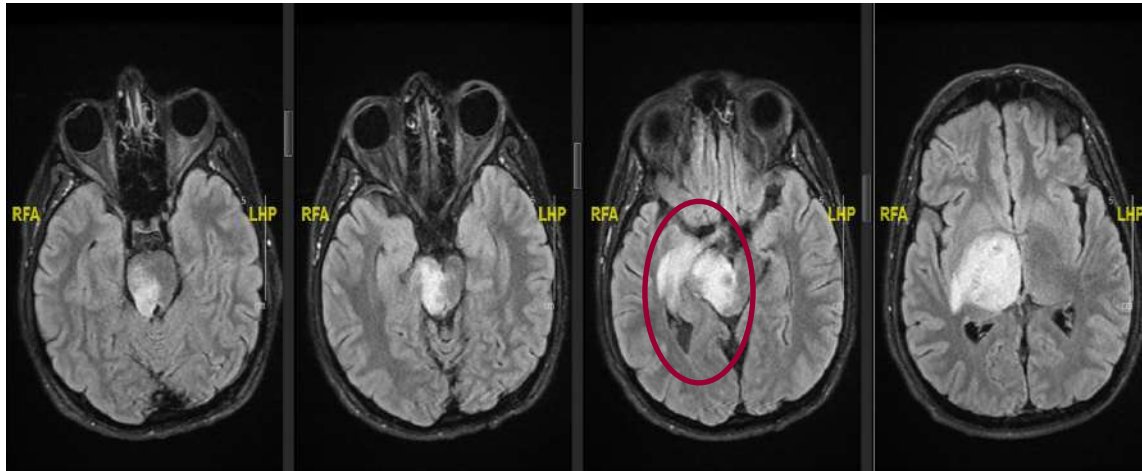
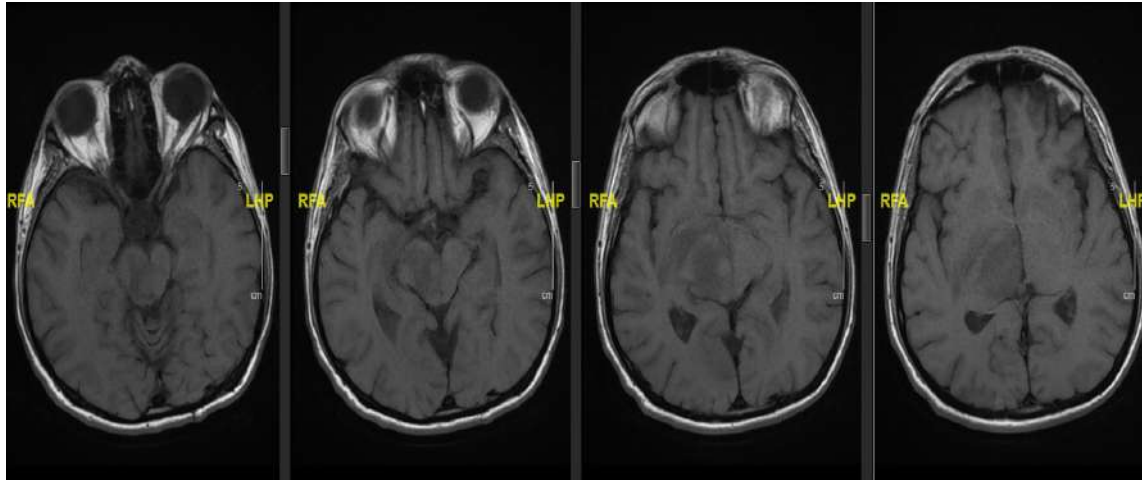
Fizik Muayene

- Genel durumu iyi, şuur açık, oryante ve koopere
- Ateş 36°C, KH: 88/dk, TA: 110/60 mmHg
- Sol kol ve bacakta sürekli koreiform hareketler mevcut
- Nörolojik muayenesinde ense sertliği ve taraf bulgusu yok
- Derin tendon refleksleri normoaktif

- Anti-HIV pozitif
- CD4+ T hücre 42/mm³
- HIV-1 RNA 618.949 IU/ml
- Toksoplazma IgG(+)
- Toksoplazma IgM(-)

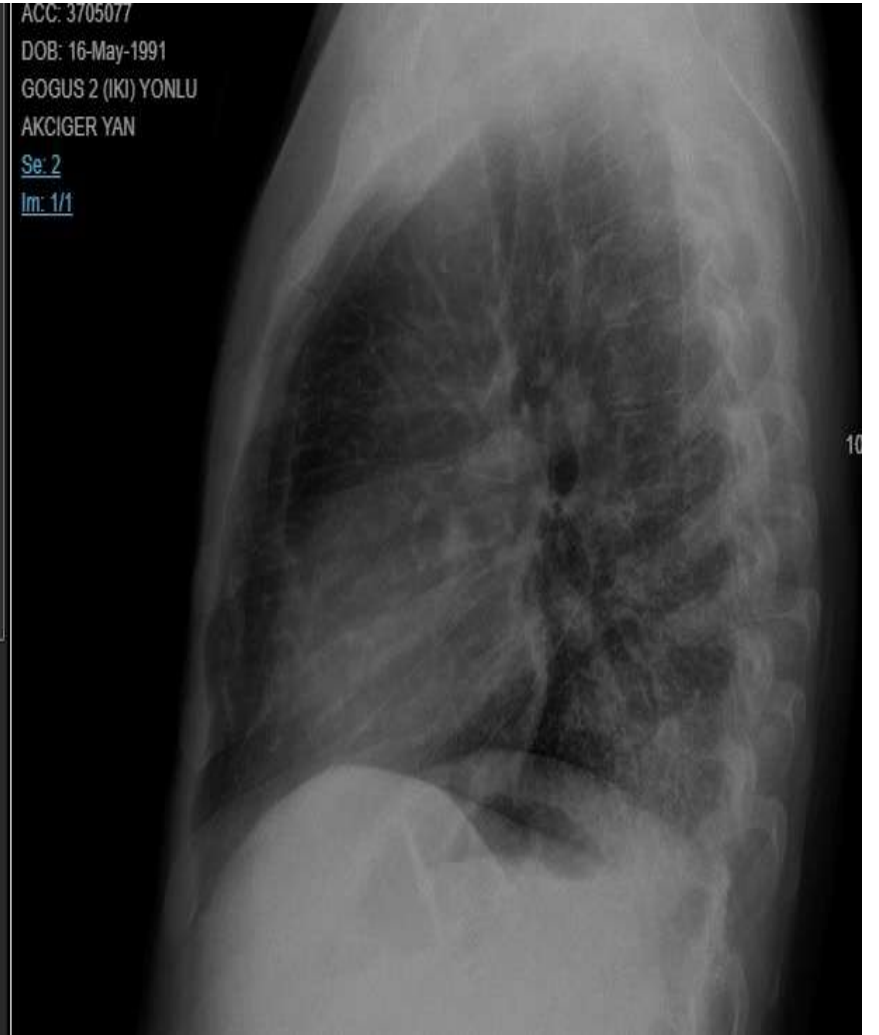
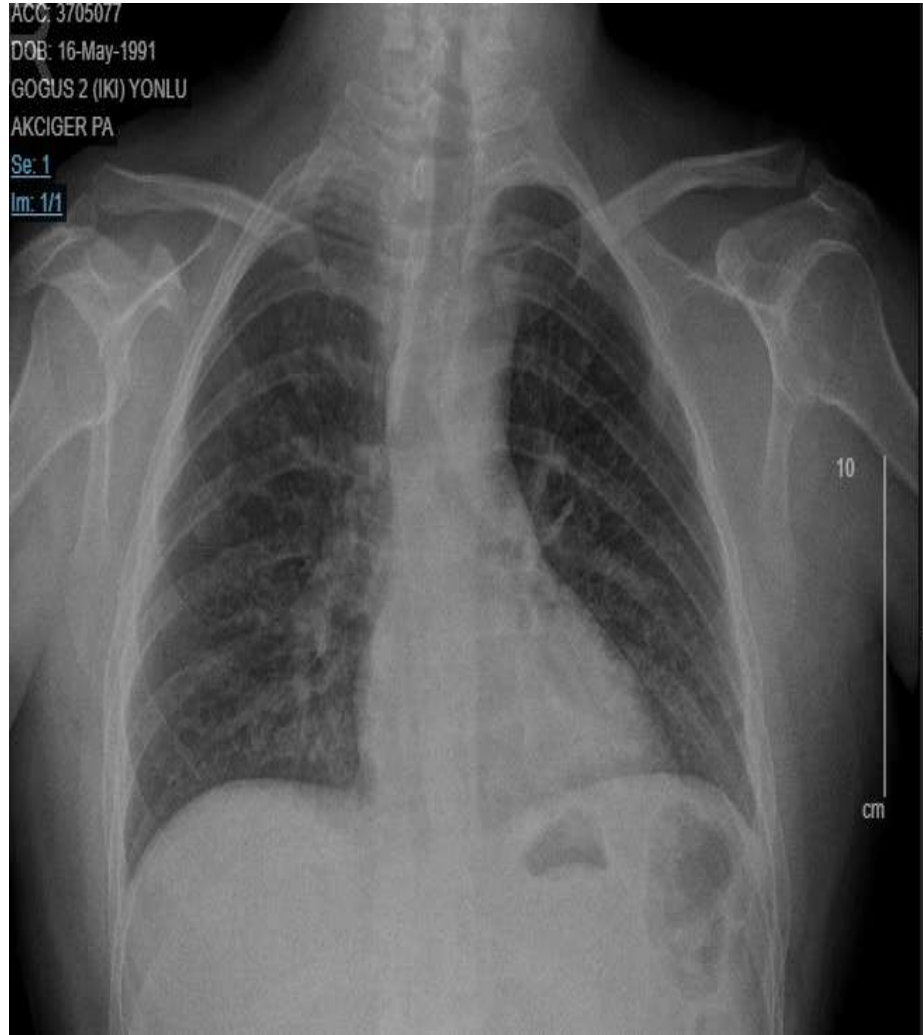
Görüntüleme

- 30.12.2018 Kraniyal MRG: Sağ talamus ve serebral pedinkül arasında lokalize yaklaşık 12 mm boyutlarında **halkasal kontrastlanma** tutan difüzyon MRG de **belirgin difüzyon kısıtlanması gösteren** lezyon dikkati çekmektedir. Lezyon çevresinde yaygın ödem bulguları mevcuttur
- 31.12.2018 MR Spektroskopi, Difüzyon ve Perfüzyon MRG: Tümöral bulgular saptanmamıştır (Tokso plazmoz? Tüberküloz?)

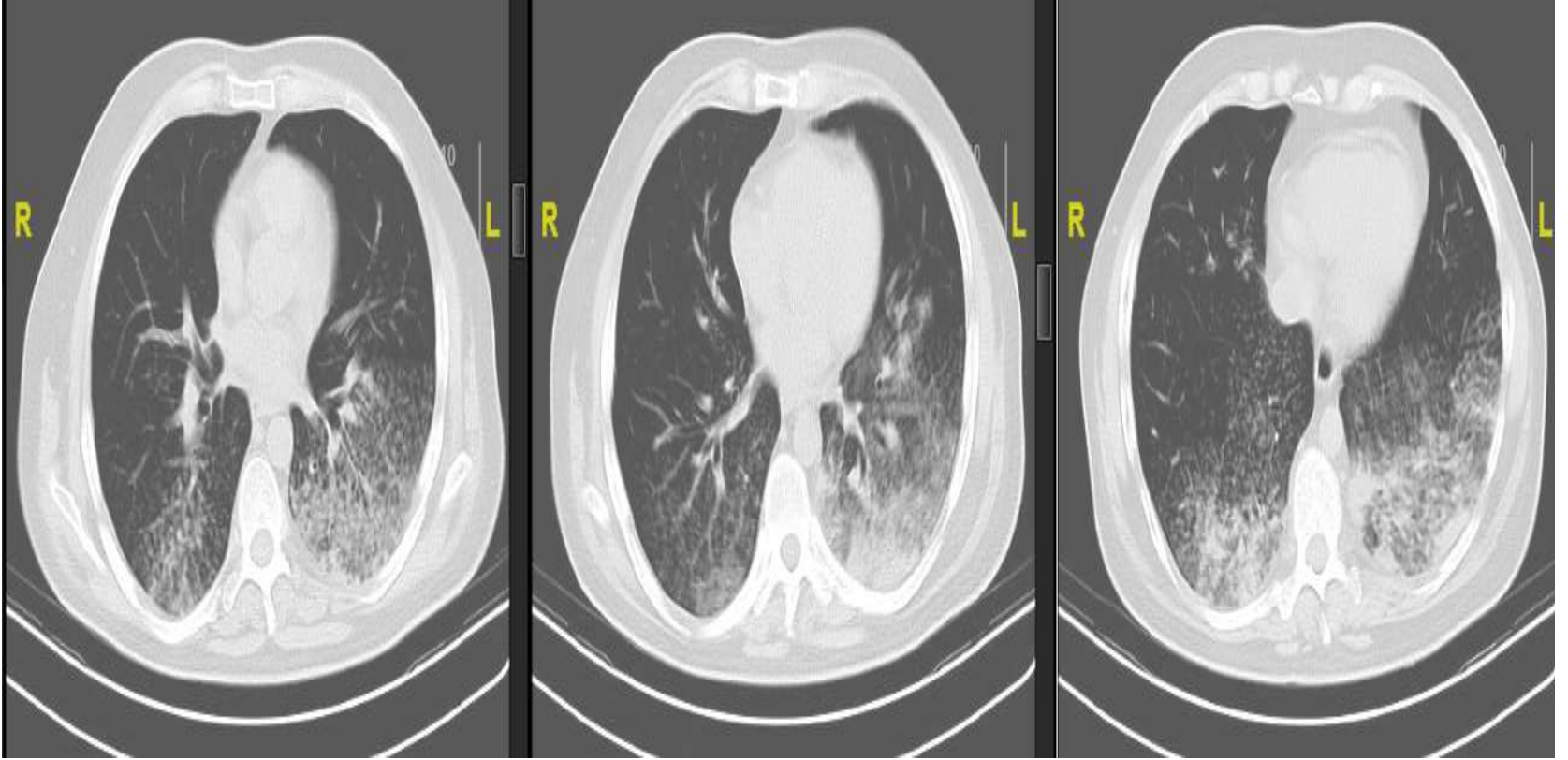


- Nöroradyoloji konseyinde lezyon ön planda Toksoplazmoz ile uyumlu olarak değerlendirildi ve operasyondan vazgeçildi
- 17.01.2019: Toksoplazmoz ve Kriptokok menenjitisi ön tanısı ile TMP/SMX 3x2 ampul IV ve flukonazol 800 mg IV yükleme sonrası 1x400 mg IV idame başlanarak kliniğimize alındı
- Antiepileptik tedavisi ile ilaç etkileşimleri dikkate alınarak Tivicay + Truvada başlandı(8.2.2019)

- KİBAS ve herniasyon riski nedeniyle hastaya lomber ponksiyon yapılamadı
- Tedavi altında koreiform hareketlerinde artma
 - Nöroloji tarafından antiepileptik tedavisi yeniden düzenlendi
- IRIS düşünülerek deksametazon başlandı
- BAL'da *Candida krusei* ve *Aspergillus fumigatus*
- Solunum sıkıntısı olan hastada flukonazol tedavisi 37.gününde kesilerek lipozomal amfoterisin-B 3 mg/kg/gün IV başlandı



12 Mart 2019 tarihli akciğer grafisi



12 Mart 2019 tarihli Toraks Bilgisayarlı Tomografisi(BT)'nde her iki akciğer alt lob bazal kesimde multipl **asiner-buzlu cam dansitesinde nodüller**, sol akciğer alt lob bazal kesiminde **konsolide görünüm**

- Kan CMV DNA: 21,332 k/mL olan ve yutma güçlüğü olan hastaya CMV özefajiti ön tanısıyla gansiklovir 2x5mg/kg İV başlandı
- TMP/SMX 51, gansiklovir 38, lipozomal amfoterisin-B 15. günündeyken makülopapüler ilaç reaksiyonu nedeniyle tedavisine ara verildi

- Döküntüleri gerilediğinde TMP/SMX 4x2 DS tablet başlandı ve alerjik reaksiyon gözlenmeyen hasta taburcu edildi
- TMP/SMX tablet ile bulantı kusması olduğundan tedavisi kesildi
- Klindamisin 3x600 mg PO + Azitromisin 1x1000 mg PO başlandı(8.5.2019)
- 6 aydır Klindamisin ve Azitromisin kullanmakta
- Koreiform hareketlerinde belirgin azalma mevcut

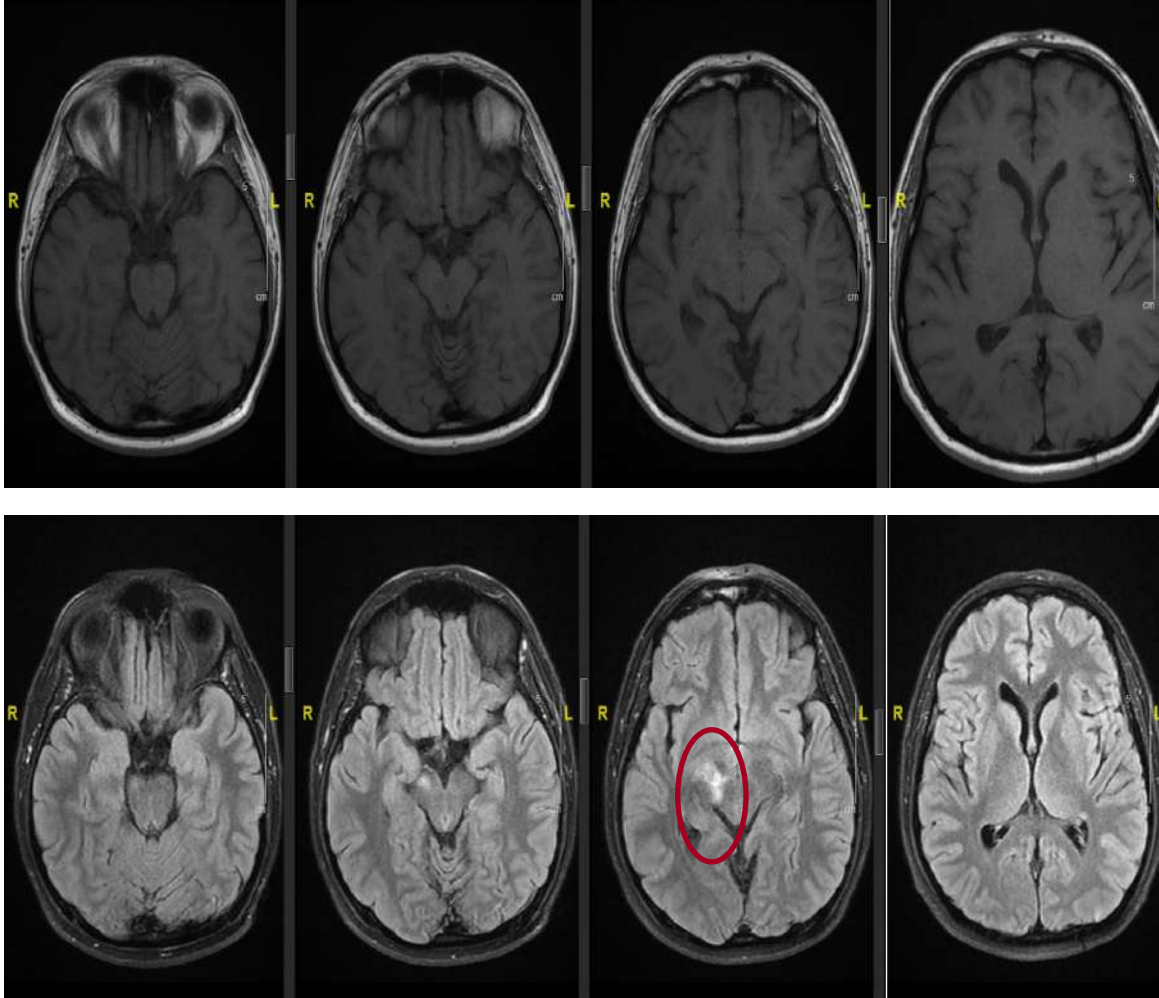
Combination of Clindamycin and Azithromycin as Alternative Treatment for *Toxoplasma gondii* Encephalitis

**Daisuke Shiojiri, Ei Kinai, Katsuji Teruya,
Yoshimi Kikuchi, Shinichi Oka**

Author affiliation: National Centre for Global Health and Medicine,
Tokyo, Japan

DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2504.181689>

Current standard therapies for toxoplasmic encephalitis often cause severe adverse events. A 57-year-old HIV-positive man in Japan who had toxoplasmic encephalitis but was intolerant to trimethoprim/sulfamethoxazole, pyrimethamine, sulfadiazine, and atovaquone was successfully treated with the combination of clindamycin and azithromycin. This drug combination can be an alternative treatment for this condition.



26 Ağustos 2019 tarihli kraniyal MRG'sinde sağ subtalamik bölgede halkasal kontrast tutan ve anteriorunda nodül şeklinde kontrast tutan lezyonların boyutlarında **belirgin küçülme** dikkati çekmekte

08.05.2019

-CMV DNA: 27 kopya/mL

08.10.2019

-HIV-1 RNA: 123 IU/mL

-CD4+ T lenfosit: 328 hücre/ μ L

26.11.2019

-Kontrol kraniyal MRG planlandı

-Tedaviye uyum konusunda uyarı yapıldı

-Klindamisin + Azitromisin

-Tivicay + Truvada

07.07.2020

- ART düzenli kullanıyor(HIV-1 RNA Neg, CD4+ T-lenfosit 585/mm³)
- Alkol kullanımı
- Koreiform hareketler belirgin azalmış ve sadece kolda mevcut
- Psikiyatri konsültasyonu
- Klindamisin ve azitromisini düzenli kullanmamış

21.07.2020

- MRG: Lezyonda progresyon yok ve stabil
- Klindamisin ve azitromisin kesildi

08.10.2020

- 1 aydır baş ağrısı ve muayenede koreiform hareketler
- Kraniyal MRG istendi. Hasta kontrole gelmedi

14.01.2022

- Telefon ile görüşüldü. Sağlığı iyi ve tedavisine devam ediyor



MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice

Mio Sakai¹ · Masahiro Higashi² · Takuya Fujiwara² · Tomoko Uehira³ · Takuma Shirasaka³ · Katsuyuki Nakanishi¹ · Nobuo Kashiwagi⁴ · Hisashi Tanaka⁵ · Hitoshi Terada⁶ · Noriyuki Tomiyama⁵

Table 1 Correlation between serum CD4-positive T lymphocyte counts and risk of HIV-related CNS diseases [1, 10]

CD4 count (cell/mm ³)	Frequently occurring CNS diseases
> 500	Same as in immunocompetent hosts
200–500	HIV-associated neurocognitive disorders (HAND)
< 200	Toxoplasmosis, HIV encephalopathy, Cryptococcosis, PML, PCNSL

HIV human immunodeficiency virus, *PCNSL* primary central nervous system lymphoma, *PML* progressive multifocal leukoencephalopathy

Table 2 The most common HIV-related CNS diseases classified by the MRI patterns

MRI pattern	CNS disease
Diffuse and bilateral	HIV encephalopathy
Focal brain lesions	CNS Toxoplasmosis (CNS-Toxo) Primary central nervous system lymphoma (PCNSL) Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)
Meningitis/meningoencephalitis	CNS-Cryptococcosis (CNS-Crypt) CNS-Tuberculosis (CNS-TB)
Others	Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) HIV-related cerebral infarction

CNS central nervous system, *HIV* human immunodeficiency virus, *MRI* magnetic resonance imaging

Beyinde Fokal Kitle Lezyonu

- Toksoplazma Ensefaliti
- Kriptokokkoma
- Tüberkülom ve Tüberküloz absesi
- Primer (SSS) Lenfoma
- PML
- Chagas Hastalığı
- Nocardia Absesi

Beyinde Fokal Kitle Lezyonu

- Nadir durumlar
 - CMV
 - Adenovirus
 - Sifiliz
 - MAC
 - Nörosistiserkoz
 - Histoplazmoz
 - Metastaz
 - Kaposi Sarkomu

Sık Görülen Fırsatçı Enfeksiyonlar

- Toksoplazma ensefaliti
- Primer lenfoma
- PML
- Kriptokok menenjit
- CMV
- Tüberküloz menenjit

Albarillo F, O'Keefe P. Curr Neurol Neurosci Rep 2016

Toksoplazma Ensefaliti(TE)

- Latent doku kistlerinin reaktivasyonu
- CD4+ T hücre $< 50-100/\text{mm}^3$ ise risk yüksek
- CD4+ T hücre $> 200/\text{mm}^3$ ise risk düşük
- Etkili profilaksi yoksa, seropozitiflerde risk %30
- Reaktivasyonun olduğu en sık sistem: MSS
- HIV ile ilişkili SSS hastalığının en sık nedeni
- HAART ve PCP profilaksisi(TMP/SMX)
 - 1.3/1000 hasta yılı(1998-2002)
 - 0.5/1000 hasta yılı(2003-2007)

Toksoplazma Ensefaliti(TE)

- Toxo-IgG negatif bir hastada TE riski
 - Primer infeksiyon
 - Latent hastalığın reaktivasyonu
(saptanabilir düzeyde Ab üretmeyen)
 - Kullanılan testin yeterince duyarlı olmaması

Klinik

- Fokal ensefalit (En sık görülen klinik tablo)
 - Baş ağrısı(%55)
 - Konfüzyon(%52)
 - Ateş(%47)
 - Motor güçsüzlük
- Fokal nörolojik defisit(%69)
 - Nöbetler
 - Hemiparezi
 - Hemipleji
 - Duyu kayıpları
 - Serebellar tremor
 - Görme alanı defektleri
 - Kraniyal sinir tutulumları
 - Afazi

Albarillo F, O'Keefe P. Curr Neurol Neurosci Rep 2016
Opportunistic Infection Guidelines. DHHS 2022

Klinik

- Serebral abseler
 - En sık klinik tablo
 - Subakut(semptomlar birkaç haftada oluşur)
 - Fokal nörolojik bulgular
 - Birden çok serebral abseler
 - Bazal ganglionlar daha çok tutulur
 - Hareket bozuklukları
- Diffüz ensefalit
 - Nadir
 - Genel, fokal olmayan semptomlar(konfüzyon, kognitif bozukluklar, kişilik bozuklukları)
 - BOS: Hafif mononükleer pleositoz, protein artışı, normal veya azalmış glikoz

Tanı

- Klinik + SSS görüntülemesinde bir veya birden fazla kitle lezyonları + BOS'ta *Toxoplasma gondii* saptanması
- CD4+ T hücre < 100/mm³, Toxo IgG(+), Radyolojik bulgular var ise %90 TE
- Uygun tedaviye rağmen ilk 2 hafta içinde klinik ve radyolojik yanıt yok ise beyin biyopsisi
- Seroloji: IgG1 veya IgG4 TE'de pozitif
- BOS-PCR: Duyarlılık %50-68.8, özgüllük %96-100
- Toxo-IgG negatif atipik olgularda beyin biyopsisi

Albarillo F, O'Keefe P. Curr Neurol Neurosci Rep 2016

Bowen LN et al. Nature 2016

Opportunistic Infection Guidelines. DHHS 2022

BOS İncelemesi

- Toxo PCR
- Sitoloji
- Kültür
- Kriptokok Ag
- Tbc PCR
- EBV PCR
- JCV PCR

Opportunistic Infection Guidelines. DHHS 2022

Ayırıcı Tanı

- Lenfoma
- PML(Beyaz cevher, kontrast tutmaz, kitle etkisi yok)
- IRIS
- TB
- Kriptokok menenjit
- Diğer fungal infeksiyonlar
- Chagas Hastalığı
- Piyojenik beyin abseleri(IVDU)

Görüntüleme

- Birden çok halkasal boyanma gösteren lezyonlar
- Korteks gri cevherde, bazal ganglionlar, talamus ve/veya dentat nükleus
- Gri-Beyaz cevher birleşiminde
- Tek bir lezyon
- Difüz ensefalit(prognozu daha kötü)
- MRG daha duyarlı
- PET: TE ile primer SSS Lenfoması ayırıcı tanısı

Albarillo F, O'Keefe P. Curr Neurol Neurosci Rep 2016

Bowen LN et al. Nature 2016

Opportunistic Infection Guidelines. DHHS 2022



MRI imaging features of HIV-related central nervous system diseases: diagnosis by pattern recognition in daily practice

Mio Sakai¹ · Masahiro Higashi² · Takuya Fujiwara² · Tomoko Uehira³ · Takuma Shirasaka³ · Katsuyuki Nakanishi¹ · Nobuo Kashiwagi⁴ · Hisashi Tanaka⁵ · Hitoshi Terada⁶ · Noriyuki Tomiyama⁵

Table 3 Radiological patterns of HIV-related CNS diseases with focal brain lesions [14, 27, 31–33, 37, 45, 54, 61]

Imaging technique	Toxoplasmosis	PCNSL	PML
MRI findings			
CE	Yes	Yes	No
CE pattern	Ring	Homogenous or ring	No
Edema	Yes	Yes	No
Size	< 4 cm	> 4 cm	N/A
Location	Basal ganglia, thalamus, subcortical WM, cerebellum	Corpus callosum, periventricular WM	Mainly subcortical WM, cerebellar peduncle
Number of lesions	Multiple (occasionally solitary)	Multiple or Solitary	Multiple (occasionally solitary)
SPECT thallium-201	Cold	Hot	Cold
FDG-PET	Hypometabolic	Hypermetabolic	Hypometabolic

CE contrast enhancement, *FDG* fluorodeoxyglucose, *HIV* human immunodeficiency virus, *MRI* magnetic resonance imaging, *PCNSL* primary CNS lymphoma, *PET* positron emission tomography, *PML* progressive multifocal leukoencephalopathy, *SPECT* single-photon emission computed tomography, *WM* white matter

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV



Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

Recommendations for Preventing and Treating *Toxoplasma gondii* Encephalitis (page 1 of 2)

Preventing 1st Episode of *Toxoplasma gondii* Encephalitis (Primary Prophylaxis)

Indications for Initiating Primary Prophylaxis:

- *Toxoplasma* IgG positive patients with CD4 count <100 cells/mm³ (**AII**)

Note: All the recommended regimens for preventing 1st episode of toxoplasmosis are also effective in preventing PCP.

Preferred Regimen:

- TMP-SMX 1 DS PO daily (**AII**)

Alternative Regimens:

- TMP-SMX 1 DS PO three times weekly (**BIII**), or
- TMP-SMX SS PO daily (**BIII**), or
- Dapsone^a 50 mg PO daily + (pyrimethamine 50 mg + leucovorin 25 mg) PO weekly (**BI**), or
- (Dapsone^a 200 mg + pyrimethamine 75 mg + leucovorin 25 mg) PO weekly (**BI**), or
- Atovaquone^b 1500 mg PO daily (**CIII**), or
- (Atovaquone^b 1500 mg + pyrimethamine 25 mg + leucovorin 10 mg) PO daily (**CIII**)

Indication for Discontinuing Primary Prophylaxis:

- CD4 count >200 cells/mm³ for >3 months in response to ART (**AI**); or
- Can consider if CD4 count is 100-200 cells/mm³ and HIV RNA levels remain below limits of detection for at least 3-6 months (**BII**).

Indication for Restarting Primary Prophylaxis:

- CD4 count <100 to 200 cells/mm³ (**AIII**)

***Toxoplasma gondii* Encephalitis** (Last updated July 25, 2017; last reviewed July 13, 2022)

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV



Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

- CD4+ T hücresi $< 100\text{mm}^3$ ise primer profilaksi
- CD4+ T hücresi $> 200\text{ mm}^3 > 3$ ay ise veya CD4+ T hücresi $100\text{-}200/\text{mm}^3$ ve HIV-1 RNA 3-6 ay saptama limitinin altında ise kesilebilir

Treating *Toxoplasma gondii* Encephalitis

Preferred Regimen (AI):

- Pyrimethamine 200 mg PO once, followed by dose based on body weight:

Body weight ≤60 kg:

- pyrimethamine 50 mg PO daily + sulfadiazine 1000 mg PO q6h + leucovorin 10–25 mg PO daily (can increase to 50 mg daily or BID)

Body weight >60 kg:

- pyrimethamine 75 mg PO daily + sulfadiazine 1500 mg PO q6h + leucovorin 10–25 mg PO daily (can increase to 50 mg daily or BID)

Note: if pyrimethamine is unavailable or there is a delay in obtaining it, TMP-SMX should be used in place of pyrimethamine-sulfadiazine (**BI**). For patients with a history of sulfa allergy, sulfa desensitization should be attempted using one of several published strategies (**BI**) Atovaquone should be administered until therapeutic doses of TMP-SMX are achieved (**CIII**).

Alternative Regimens:

- Pyrimethamine (leucovorin)^c plus clindamycin 600 mg IV or PO q6h (**AI**); preferred alternative for patients intolerant of sulfadiazine or who do not respond to pyrimethamine-sulfadiazine; must add additional agent for PCP prophylaxis, *or*
- TMP-SMX (TMP 5 mg/kg and SMX 25 mg/kg) (IV or PO) BID (**BI**), *or*
- Atovaquone^b 1500 mg PO BID + pyrimethamine (leucovorin)^c (**BII**), *or*
- Atovaquone^b 1500 mg PO BID + sulfadiazine (**BII**), *or*
- Atovaquone^b 1500 mg PO BID (**BII**), *or*

Total Duration for Treating Acute Infection:

- At least 6 weeks (**BII**); longer duration if clinical or radiologic disease is extensive or response is incomplete at 6 weeks
- After completion of the acute therapy, all patients should be continued on chronic maintenance therapy as outlined below

Chronic Maintenance Therapy for *Toxoplasma gondii* Encephalitis

Preferred Regimen:

- Pyrimethamine 25–50 mg PO daily + sulfadiazine 2000–4000 mg PO daily (in 2 to 4 divided doses) + leucovorin 10–25 mg PO daily **(AI)**

Alternative Regimen:

- Clindamycin 600 mg PO q8h + (pyrimethamine 25–50 mg + leucovorin 10–25 mg) PO daily **(BI)**; must add additional agent to prevent PCP **(AII)**, *or*
- TMP-SMX DS 1 tablet BID **(BII)**, *or*
- TMP-SMX DS 1 tablet daily **(BII)**, *or*
- Atovaquone^b 750–1500 mg PO BID + (pyrimethamine 25 mg + leucovorin 10 mg) PO daily, *or*
- Atovaquone^b 750–1500 mg PO BID + sulfadiazine 2000–4000 mg PO daily (in 2 to 4 divided doses) **(BII)**, *or*
- Atovaquone^b 750–1500 mg PO BID **(BII)**

Discontinuing Chronic Maintenance Therapy:

- Successfully completed initial therapy, remain asymptomatic of signs and symptoms of TE, and CD4 count >200 cells/mm³ for >6 months in response to ART **(BI)**

Criteria for Restarting Secondary Prophylaxis/Chronic Maintenance

- CD4 count <200 cells/mm³ **(AIII)**

Other Considerations:

- Adjunctive corticosteroids (e.g., dexamethasone) should only be administered when clinically indicated to treat a mass effect associated with focal lesions or associated edema **(BIII)**; discontinue as soon as clinically feasible.
- Anticonvulsants should be administered to patients with a history of seizures **(AIII)** and continued through at least through the period of acute treatment; anticonvulsants should not be used as seizure prophylaxis **(BIII)**.

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV



Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention,
the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association
of the Infectious Diseases Society of America

- Uygun tedaviye %90 hastada 14 günde yanıt
- Akut tedavi en az 6 hafta olmalı(klinik ve radyolojik iyileşme varsa)
- Klinik ağır ve radyolojik olarak geniş bir tutulum varsa daha uzun süreli tedavi
- Akut tedavi sonrası idame tedavi
- Steroidler dikkatli kullanılmalı(Kitle etkisi veya ödem varsa)
- Lenfoma da steroid tedavisine yanıt verir
- Profilaktik antikonvülsan verilmemeli

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV



Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

- Tedavinin radyolojik hedefi
 - Lezyonların rezolüsyonu(boyut, kontrast ve ödem)
 - Rezidüel kontrast tutan lezyonlar uzun süre devam edebilir
- Genellikle ART için 2-3 hafta bekleme eğilimi-Kanıt?
- IRIS nadir
- Akut tedaviye iyi yanıt veren ve tedavi uyumu iyi olan hastalarda rekürrens olasılığı düşük
- Klinik kötüleşme varsa ya da tedaviye yanıt yoksa beyin biyopsisi

Olgu-2

- 19 yaşında kadın hasta
- 16.08.2013'de acil servise getirilmiş
- Öksürük, balgam (2 aydır)
- Şuur bozukluğu (1 haftadır)

Özgeçmiş

- Azerbaycan'da yaşıyor
- Nefrolitiazis- Açık piyelolitotomi (7 yıl önce) ve 1 ünite kan transfüzyonu?
- Akciğer tüberkülozu? (20 gündür tüberküloz tedavisi alıyor)
- Hasta menenjit ön tanısı ile konsülte edildi

Fizik Muayene

- GD kötü, şuur kapalı, ağrılı uyarana yanıt yok
 - Ense sertliği yok
- Ateş: 36.7 °C, KH: 118/dk, TA: 110/60 mm Hg
- KVS: Taşikardik, ek ses yok
- SS: Doğal
- Batın: Defans-rebound yok



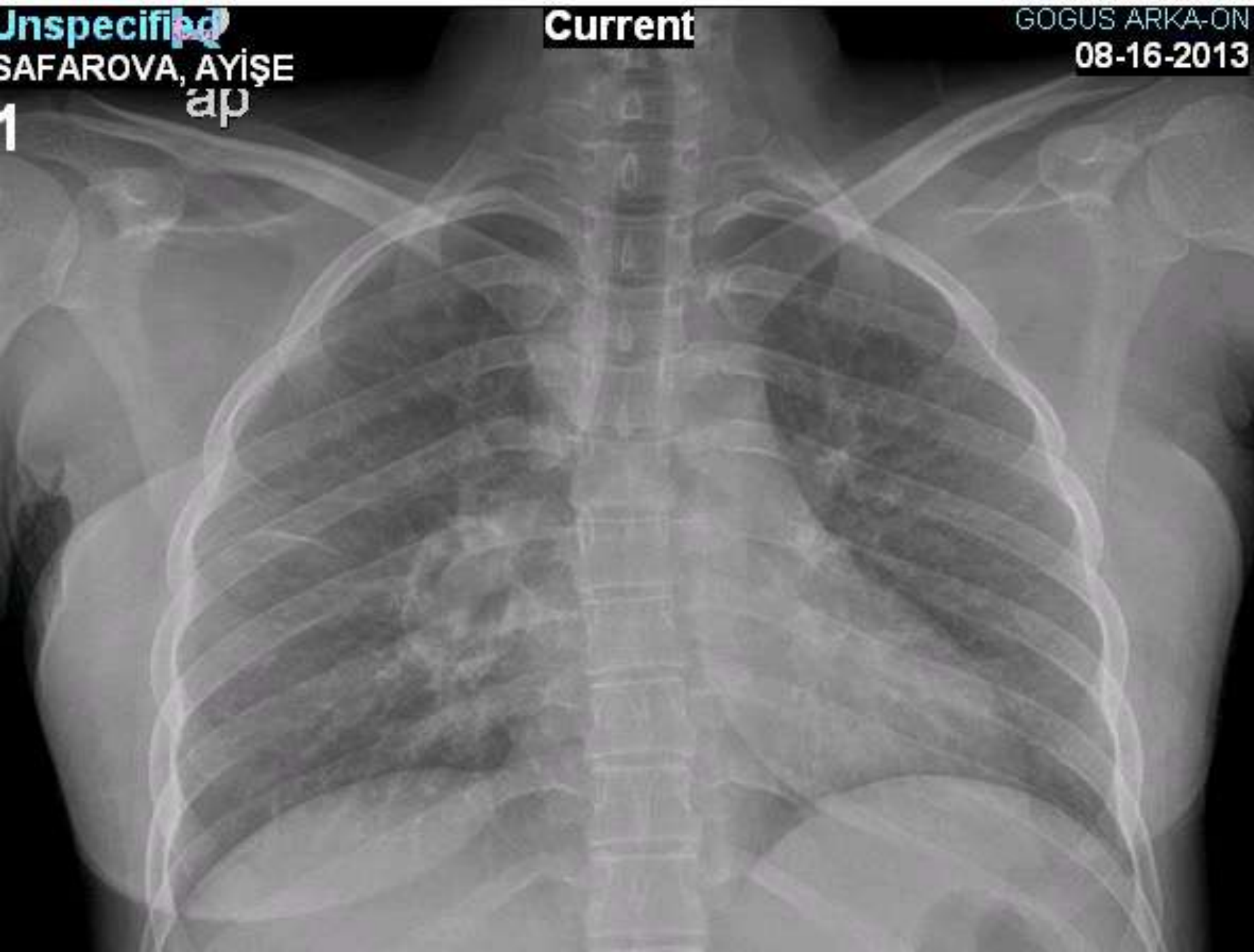


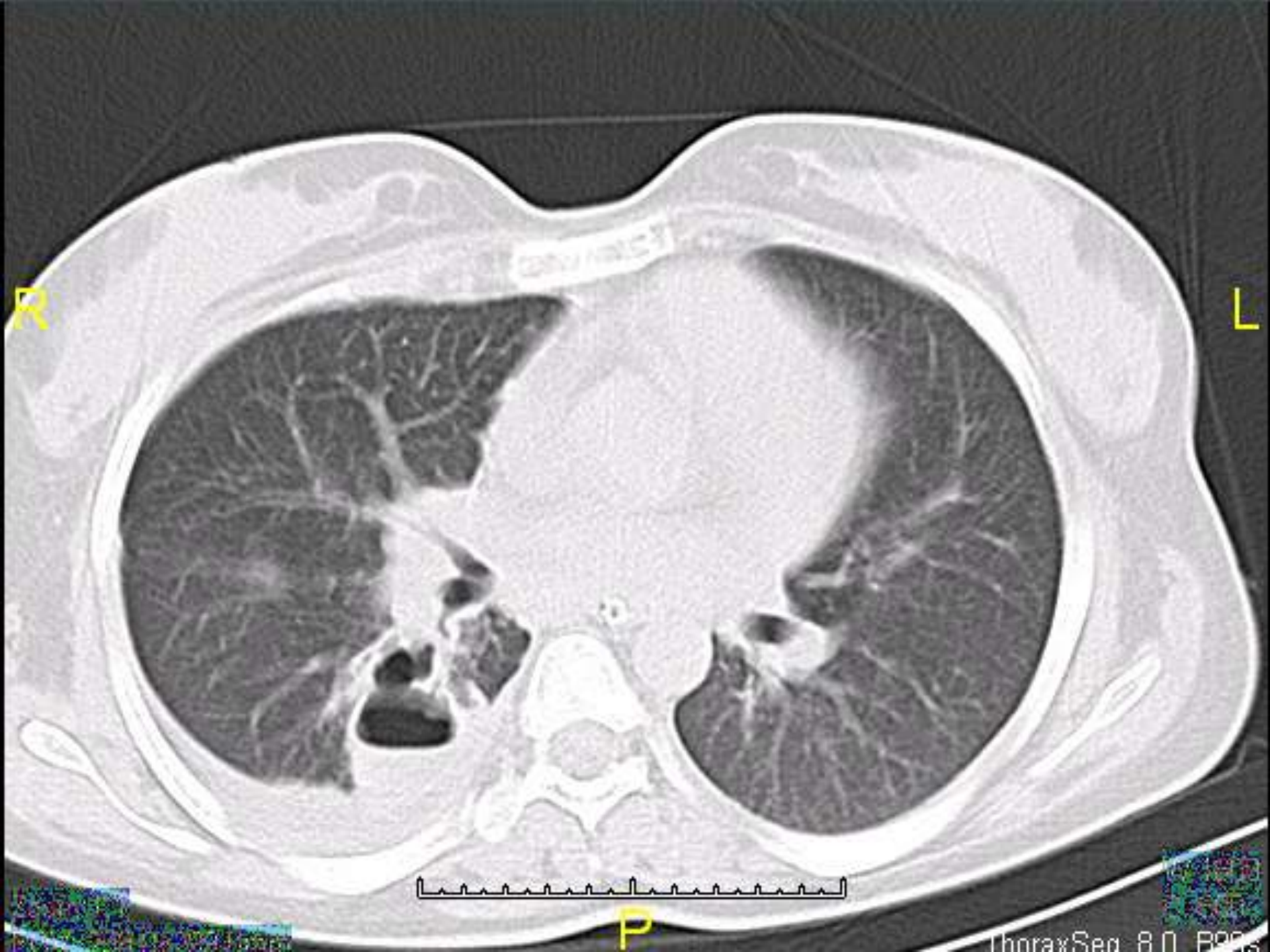
Unspecified
SAFAROVA, AYİŞE
ap

Current

GOGUS ARKA-ON
08-16-2013

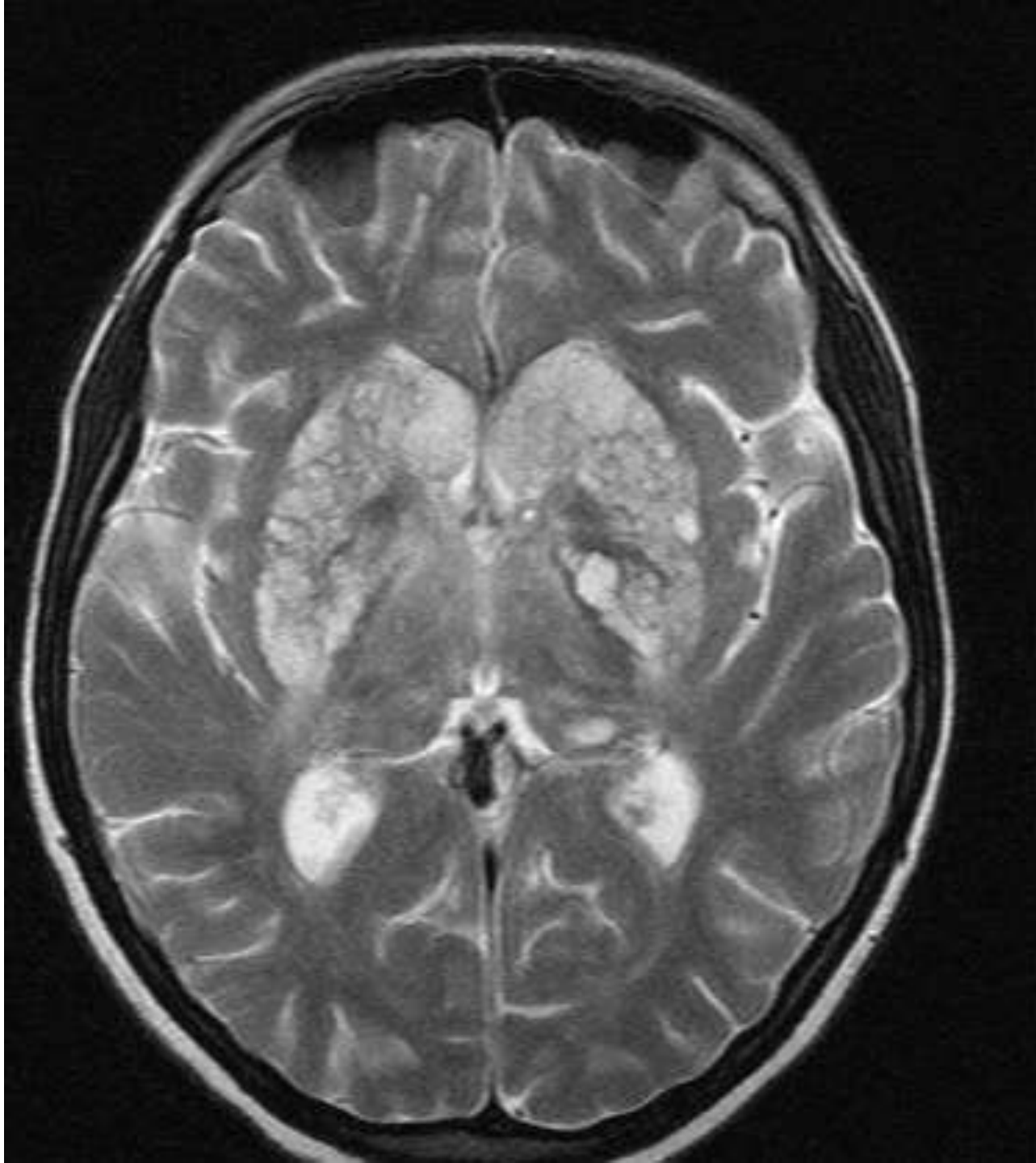
1

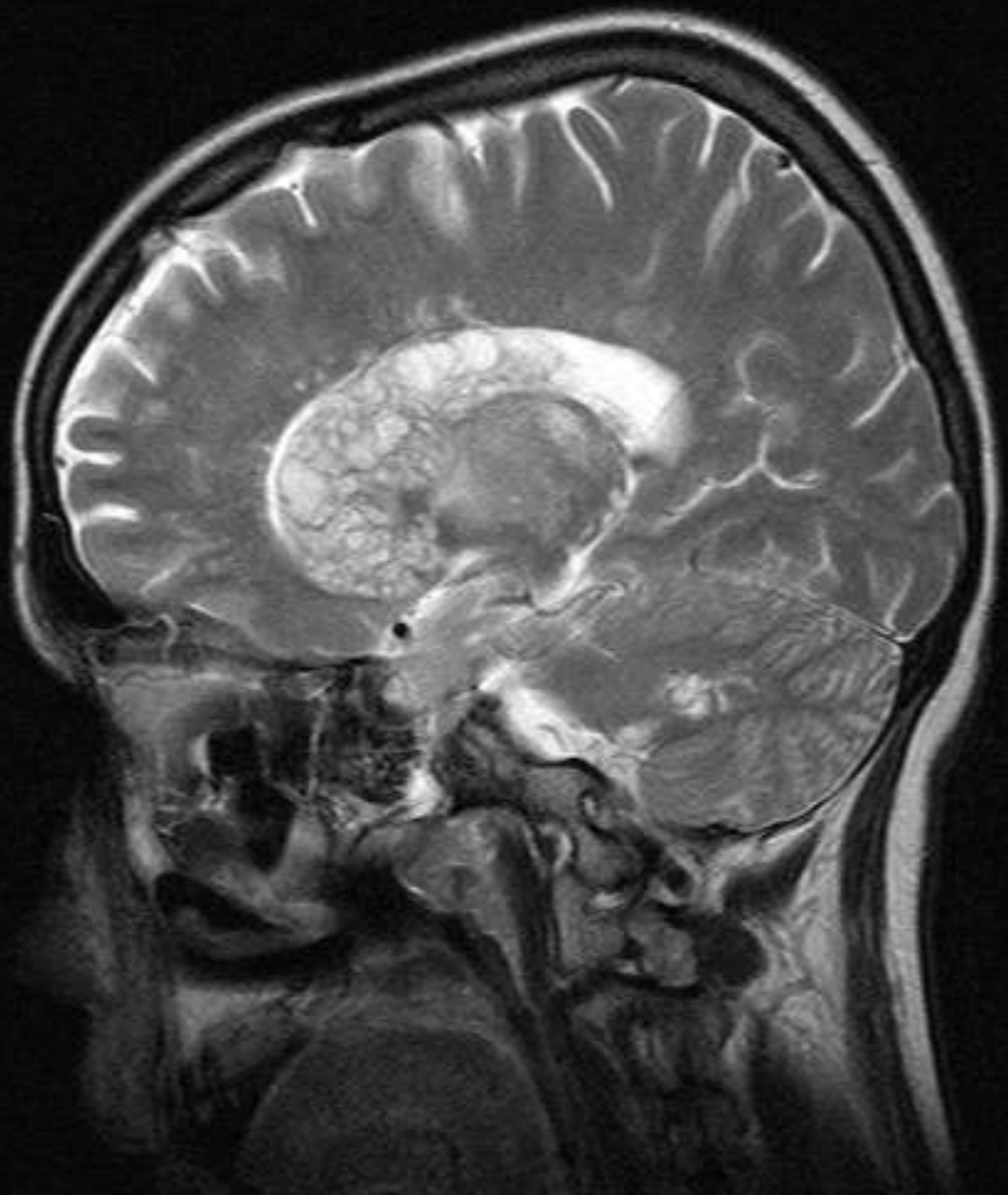




Toraks BT

- Sağ akciğer alt lob süperior segmentte yaklaşık 4 cm çapında içerisinde hava-sıvı seviyesi bulunan kaviter lezyon (immünsüpresif hastada atipik mikobakteriyel enf? Tbc? Kriptokok enf?)
- Sol akciğer alt lob lateral bazal segmentte milimetrik boyutlu nonspesifik nodül
- Sağda 2.5 cm, solda minimal plevral efüzyon
- Mediastende üst ve alt trakeal, perikarinal ve subkarinal bölgede en büyüğü 1.5 cm olan lenf nodları





- Kraniyal MRG: Bilateral kaudat nükleusta, putamende, globus pallidusta, talamusda, bilateral serebral pedinkülde, hipokampüsde ve sağ frontal, kortikal, subkortikal milimetrik boyutlu kistik natürde lezyonlar izlendi

- Kriptokok menenjitisi ve tüberküloz menenjitisi ön tanıları ile beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi için lomber ponksiyon yapıldı
- BOS incelemesinde BOS berrak görünümlü olup, basıncı normal
- BOS hücre sayımında
 - 10 lökosit/mm³ (%100 mononükleer)
 - 10 eritrosit/mm³
 - BOS glikozu/eş zamanlı kan glikozu: 42 / 96 mg/dl
 - Protein: 48 mg/dl
 - Laktat dehidrogenaz (LDH): <30 IU/L
 - Klorür: 135 meq/L
- BOS Gram boyalı incelemesinde nadir lökosit, **mantar hif ve sporları** ve gram pozitif koklar görülmüş

- Anti-HIV pozitif
- Fungal menenjit ön tanısı ile klasik amfoterisin B 1 mg/kg/gün ve pnömoni? ön tanısı ile ampicilin/sulbaktam 4x1.5 gr IV başlandı ve 17.08.2013 tarihinde Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği'ne yatırıldı
- Klasik amfoterisin B tedavisi alırken titreme ve taşikardisi olması üzerine alerjik reaksiyon düşünülüp kesildi
- Lipozomal amfoterisin B ile de hastada benzer klinik tablo olması nedeni ile flukonazol 2x400 mg IV şeklinde antifungal tedavisine devam edildi

- HIV-1 RNA 272.533 IU/mL
- CD4+ T lenfosit 46 hücre/mm³
- TMP/SMX (profilaksi)
- Cilt lezyonlarında gerileme
- Ampisilin/Sulbaktam tedavisi 10. günde kesildi
- Flukonazol tedavisinin 4. haftasında antiretroviral tedavi Truvada + Stocrin

- 16.08.2013 tarihinde alınan BOS'da *Cryptococcus neoformans* üredi

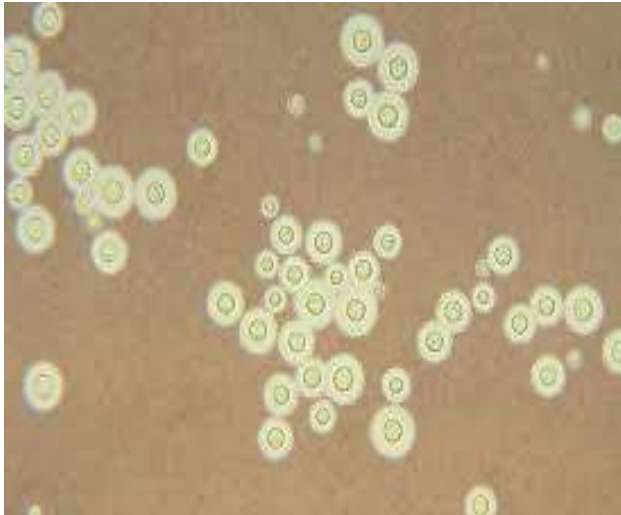
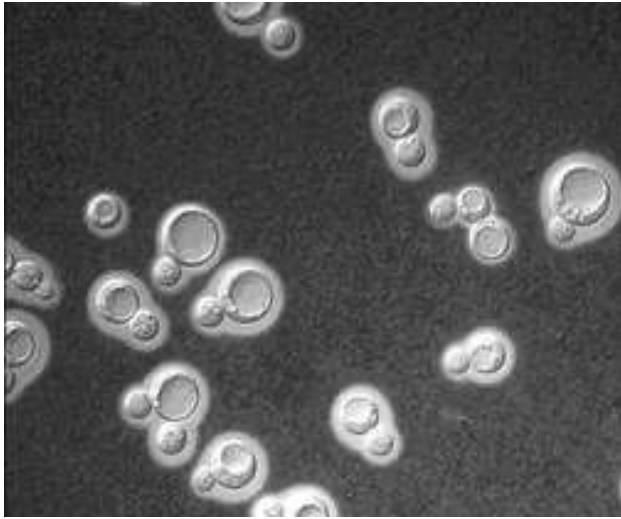


Figura 1. *Cryptococcus neoformans* in standard Staib agar.

- L-AmB tedavisi tekrar başlandı
- İnfüzyonun 1. saatinde alerjik reaksiyon (ateş, titreme, taşikardi) ve bunun üzerine L-AmB kesildi
- Flukonazol 2x400 mg /gün IV tedavisine tekrar başlandı

- Antifungal tedavinin birinci ayında kontrol kraniyal MRG çekildi
- Kraniyal MRG (19.09.2013): Önceki incelemede intrakraniyal çeşitli lokalizasyonlarda tarif edilen milimetrik boyutlu ve yaygın yerleşimli kistik lezyonlar sayı ve boyut olarak artış göstermektedir

- Klinik olarak iyi, hemodinamisi stabil
- Oral alım
- Tekerlekli sandalye ile gezebiliyor
- 11.10.2013 Flukonazol dozu azaltıldı: 1x400 mg /gün IV (yaklaşık 2 ay indüksiyon tedavisi)

14.11.2013 lomber ponksiyon (yatışının 3. ayı)

- BOS hücre sayımında
 - Lökosit:10 /mm³
 - Eritrosit:310/ mm³
- Giemsa'da %80 lenfosit
- Gram boyalı incelemede nadir lökosit, bakteri görülmedi
- Flukonazol 12. haftasında ve son 1 aydır 400 mg/gün IV alıyor

- Mikolojiye gönderilen BOS örneğinde üreme olmamasına rağmen kan kültürü şişesi ile gönderilen örnekte üreme mevcut
 - Flusitozin temin edilemedi

Flukonazol MİK 8-16 arasında: Sınırdaki dirençli
(doz bağımlı)

– Vorikonazol duyarlı

– AmB duyarlı (alerji)

- Flukonazol dozu 2x400 mg IV olarak değiştirildi
- Klinik ve nörolojik açıdan stabil
- 14.11.2013 BOS'da üreme saptandı
- 28.1.2014 BOS'da üreme saptandı
- 29.1.2014 - 08.02.2014 Flusitozin 100 mg/kg/gün eklendi

25.Mart.2014

- HIV-1 RNA negatif
- CD4+ T hücre 84/mm³
- Flusitozin geldi ve tekrar flukonazol tedavisine eklendi
- 10.4.2014-1.7.2014 ve 18.9.2014-23.12.2014 tarihleri arasında toplam 6 ay flusitozin verildi
- 1.10.2014: BOS kültüründe mantar üremedi
- 20.5.2015: Exitus

Kriptokok Menenjit

- *Cryptococcus neoformans*
- *Cryptococcus gattii*(Avustralya, subtropikal bölgeler, kuzeybatı pasifik)
- HIV ile yaşayanlarda yıllık 280000 kriptokok enfeksiyonu ve AIDS ile ilişkili ölümlerin %15'i
- HIV ile yaşayanlarda kriptokokkoz sıklıkla subakut menenjit veya meningoensefalit
- Kriptokokkoz genellikle dissemine
- Herhangi bir organ tutulabilir(sistemik tutulumu destekleyen lezyon nadir-Molluscum contagiosum)
- İzole pulmoner enfeksiyon olabilir

Kriptokok Menenjit

- CD4+ T hücre < 100/mm³
- Solunum yolu ile giriş
- Latent infeksiyonun reaktivasyonu
- Subakut başlar(2-4 hafta)
- Baş ağrısı, ateş, halsizlik
- KİBAS: Kişilik değişiklikleri, letarji, hafıza kaybı, davranış değişikliği
- Ense sertliği ve fotofobi(%25-33)

Kriptokok Menenjit

- Tanıda kültür, mikroskopi, antijen ve PCR
- Menenjitte kan kültürü %50, BOS kültürü %80 pozitif
- BOS CrAg genellikle pozitif
- Erken dönemde Serum CrAg pozitif, BOS CrAg negatif olabilir
- Serum CrAg $\geq 1/160$ Dissemine hastalık(LFA)
- Serum CrAg $\geq 1/640$ Dissemine veya menenjit(LFA)
- LFA titreleri / 4 = LA veya EIA
- BOS PCR negatifliği tanıyı dışlamaz
- BOS PCR relaps ve IRIS ayırıcı tanısında yararlı

Kriptokok Menenjitisi

- LP öncesi kraniyal görüntüleme
- BOS: Mononükleer pleositoz, protein artışı, düşük glikoz
- %25 olguda BOS normal
- Çini mürekkep incelemesi: Erken infeksiyon dönemi ve düşük miktarda mantar varlığında duyarlılık düşüyor
- BOS-polisakkarit antijen: Duyarlılık %93-100, özgüllük %93-98
- Serum-polisakkarit antijen: Duyarlılık %91.4
- BOS mantar kültürü - BOS hacmi - 10 gün
- Artmış İKB(25 cm H₂O)'ın düşürülmesi için boşaltıcı LP ve V-P şant

Recommendations for Treating Cryptococcosis

Treating Cryptococcal Meningitis

Treatment consists of three phases: induction, consolidation, and maintenance therapy.

Induction Therapy (Duration of Therapy: 2 Weeks, Followed by Consolidation Therapy)

Preferred Regimens

- Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg IV once daily plus flucytosine 25 mg/kg PO four times a day (**AI**), or
- Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg IV once daily plus flucytosine 25 mg/kg PO four times a day (**AI**)—if cost is an issue and the risk of renal dysfunction is low.

Note: Flucytosine dose should be adjusted in renal impairment (see [Table 6](#)).

Alternative Regimens

- Amphotericin B lipid complex 5 mg/kg IV once daily plus flucytosine 25 mg/kg PO four times a day (**BII**); or
- Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg IV once daily plus fluconazole 800–1,200 mg PO or IV once daily (**BIII**); or
- Fluconazole 1,200 mg PO or IV once daily plus flucytosine 25 mg/kg PO four times a day (**BII**); or
- Fluconazole 800 mg PO or IV once daily plus flucytosine 25 mg/kg PO four times a day (**BIII**); or
- Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg IV once daily plus fluconazole 800–1,200 mg PO or IV once daily (**BI**); or
- Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg IV once daily alone (**BI**); or
- Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg IV once daily alone (**BI**); or
- Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg IV once daily plus flucytosine 25 mg/kg PO four times a day for 1 week followed by fluconazole 1,200 mg PO once daily (**BIII**); or
- Fluconazole 1,200 mg PO or IV once daily alone (**CI**)

If not improved clinically or remain clinically unstable, continue induction therapy until the CSF culture is confirmed to be negative (**BIII**).

Consolidation Therapy (Duration of Therapy: $\geq$ 8 Weeks, Followed by Maintenance Therapy)

Preferred Regimen

- Fluconazole 800 mg PO once daily (**AI**)
- For clinically stable patients with negative CSF cultures, dose can be reduced to 400 mg PO once daily (**AI**)
- If CSF remains positive (but clinically stable) after 2 weeks of induction therapy, increase fluconazole dose to 1,200mg and perform LP 2 weeks later (**BIII**); duration of consolidation therapy should be 8 weeks from the time of negative CSF culture (**AI**).

Maintenance Therapy

Preferred Regimen

- Fluconazole 200 mg PO once daily for $\geq$ 1 year from initiation of antifungal therapy (**AI**)—see below for recommendation on when to stop maintenance therapy

İndüksiyon Tedavisi

- İndüksiyon tedavisi 2 hafta
- İndüksiyon tedavisi sonunda LP tekrarı
- Başarılı indüksiyon tedavisi: Klinik iyileşme ve BOS kültüründe üreme olmaması
- Çini mürekkep ve BOS CrAg pozitif kalabilir ve indüksiyon tedavisinin başarısızlığı göstermez
- Serum veya BOS CrAg titresi başlangıç tedavisi takibinde önerilmiyor
- Klinik durumda kötüleşme LP tekrarı

Konsolidasyon Tedavisi-FLC

- Konsolidasyon tedavisinde FLC 800 mg/gün
- 800 mg/gün > 400 mg/gün
- 400 mg/gün, relapslar
- 400 mg/gün BOS-fungistatik
- BOS kültürü negatif ve ART başlandığında 400 mg/gün'e geçilebilir

Opportunistic Infection Guidelines. DHHS 2022

KİBAS Tedavisi

- Açılış basıncı ölçülemiyorsa, semptomların devamında günlük boşaltıcı LP(20-25 ml BOS)
- Steroid, mannitol ve asetazolamid önerilmiyor
- LP'ye rağmen devam ederse lomber drenaj/ventrikülostomi veya ventriküloperitoneal şant

Kriptokok Menenjitisi - IRIS

- ART, antifungal tedaviden 4-6 hafta sonra
- %10-30 IRIS
- ART naif ve BOS'da inflamasyon az ise IRIS riski daha yüksek
- ART başlangıcında BOS kültürü negatifse, IRIS riski düşük
- Menenjit dışı tablolarda IRIS riski düşük ve ART başlangıç zamanı açık değil. ART başlamak için 2 hafta mantıklı
- Relaps – IRIS ayırıcı tanısı kolay değil
- PCR negatif ise BOS'da üreme olmama olasılığı yüksek
- Ağır IRIS varsa, 1 mg/kg prednizon, CRP takibi

Tedavi Başarısızlığı

- 2 haftalık tedavi sonrası klinik iyileşme olmaması ve BOS pozitifliğinin devam etmesi
- Başlangıç klinik yanıtı sonrası relaps
- Flukonazol direnci nadir
- Tedavi başarısızlığı veya relaps olursa, antifungal duyarlılık
- $MİK \geq 16 \mu\text{g/ml}$ ise duyarlı olmadığı düşünülebilir
- Flukonazol monoterapisi ile indüksiyon başarısız olursa, amfoterisin-B $\pm$ flusitozin

Tüberküloz Menenjit

- Tüberkülozlu hastaların %7-12'sinde
- Ortanca CD4+ T hücresi 126/mm³
- Yüksek endemisite bölgelerinde menejitler içindeki oranı %27
- Endemik bölgelerde CD4+ T hücre > 200/mm³ ve Toxo-IgG negatif ise, kitle lezyonlarında tüberkülom ?
- HIV koinfeksiyonu klinik tabloyu değiştirmez
- Xpert MTB/RIF(BOS) duyarlılığı %79.5, özgüllüğü %95.8-99.6
- HIV koinfeksiyonu tedaviyi değiştirmez

Bowen LN et al. Nature 2016

Albarillo F, O'Keefe P. Curr Neurol Neurosci Rep 2016

Tüberküloz Menenjit

- LAM: Duyarlılık düşük, özgüllük yüksek
- Tedavi süresi 9-12 ay
- Steroid tedavisi(DXM 0.3-0.4 mg/kg/gün 2-4 hafta - 0.1 mg/kg/güne kadar haftalık 0.1 mg/kg/gün azalt - 4 mg/gün'den her hafta 1 mg/gün azalt – Toplam 12 hafta)
- Düşük CD4+ T-lenfosit sayısı ile birlikte erken ART IRIS riskini artırabilir(TBM)
- IRIS
 - Paradoksal(paradoxical)
 - Maskesiz(unmasked)

Tüberküloz Menenjit - IRIS

- IRIS: İyileşen immün sistemin hastalık bölgesindeki *M.tuberculosis* antijenlerine karşı inflamatuvar yanıtı(lokal veya sistemik)
- Paradoksal IRIS
 - ART öncesi TBC tanısı
 - TBC tedavisine iyi yanıt
 - ART sonrası 1-4 hafta içinde(bazen daha geç) yeni veya rekürren semptomlar
 - Tüberkülom, menenjit
 - Ortalama 2-3 ay içinde sonlanır
 - Risk faktörleri: Düşük CD4+ T-lenfosit, yüksek viral yük, disemine veya akciğer dışı TBC ve TBC tedavisi - ART arası sürenin kısa olması
 - Steroid tedavisi(2-3 aylık)
 - Kaposi sarkomunda steroid kontrendike

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

Definition	
Paradoxical IRIS	Paradoxical worsening of symptoms during the ART-induced immune-reconstitution period in association with inflammatory signs (by physical exam, imaging or tissue biopsy), after exclusion of the expected course of a treated/untreated OI or drug toxicities
Unmasking IRIS	New onset of symptoms during the ART-induced immune-reconstitution period in association with inflammatory signs (by physical exam, imaging or tissue biopsy), after exclusion of the expected course of a treated/untreated OI or drug toxicities
Prevention	
Cryptococcal meningitis:	
paradoxical IRIS	Start therapy with amphotericin B plus flucytosine and defer start of ART for at least 4 weeks.
unmasking IRIS	Determine serum cryptococcal antigen in persons newly HIV-diagnosed with CD4 counts < 100 cells/μL. If cryptococcal antigen is detected, exclude active cryptococcal disease, and, in particular, examine CSF to rule out cryptococcal meningitis. If meningitis is ruled out, start pre-emptive therapy. For details, see below the specific section on cryptococcal disease
Tuberculosis	
paradoxical IRIS	Simultaneous initiation of ART and prophylactic prednisone in persons with CD4 cell count < 100 cells/μL, who started anti-TB treatment within 30 days prior to ART, may reduce risk of TB-IRIS by 30%. Prednisone dose: 40 mg qd po for 2 weeks, followed by 20 mg qd po for 2 weeks
Treatment	
In general, OI-IRIS resolve within a few weeks with continuation of specific treatment for the OI, without discontinuing ART and without anti-inflammatory treatment	
In cases where anti-inflammatory treatment is contemplated by the physician, corticosteroids or non-steroidal anti-inflammatory agents can be used. However, little or no data support their use or specific administration schedules in the specific conditions	
TB-IRIS	Start of systemic corticosteroids is recommended (e.g., prednisone 1.5 mg/kg/day po for 2 weeks, then 0.75 mg/kg/day for 2 weeks)
Life-threatening CNS-IRIS:	
TB-meningitis	Prednisone (1.5 mg/kg/day po for 2 weeks, then tapering)
PML	Methylprednisolone (1 g/day iv for 3-5 days or dexamethasone 0.3 mg/kg/day iv for 3-5 days), then oral tapering

When to start ART in persons with Opportunistic Infections (OIs)

	Initiation of ART	Comments
General recommendation	As soon as possible within 2 weeks after starting treatment for the opportunistic infection	
Tuberculosis	As soon as possible within two weeks of starting TB treatment, regardless of CD4 count	For details, see ART in TB/HIV Co-infection section, page 20
- TB meningitis	ART should be delayed for 4 weeks, but can be initiated within the first 2 weeks in persons with TB meningitis and CD4 < 50 (100) cells/ μ L	Corticosteroids are recommended as adjuvant treatment for TB meningitis
Cryptococcal meningitis	Defer initiation of ART for at least 4 weeks (WHO recommends a delay of 4-6 weeks and some specialists recommend a delay of 6-10 weeks in severe cryptococcal meningitis)	Corticosteroids are not recommended as adjuvant treatment

Fırsatçı Enfeksiyon Tedavisi Sonrası

ART Ne Zaman?

- Genel olarak 2 hafta içinde mümkün olan en kısa sürede ART
- Tüberküloz: CD4+ T-lenfosit sayısına bakılmaksızın 2 hafta içinde mümkün olan en kısa sürede ART
- TBC Menenjit
 - ART 4 hafta ertelenmelidir
 - CD4+ T-lenfosit $< 50/\text{mm}^3$ ise ilk 2 hafta içinde
 - Steroid
- Kriptokok Menenjit
 - ART en az 4 hafta ertelenmelidir
 - Ağır olgularda WHO önerisi 4-6 hafta(Uzmanlar 6-10 hafta) erteleme

Primer SSS Lenfoması

- Fokal beyin lezyonları içinde ikinci sıklıkta
- DBBHL
- EBV
- Görüntüleme, BOS incelemesi, biyopsi
- BOS incelemesi %25 tanıya götürür
- EBV-DNA PCR: Duyarlılık %80-100, özgüllük %98-100
- Biyopsi: 1.Toksoplazmoz tedavisine yanıtsızlık
2.Toxo ve EBV PCR negatif

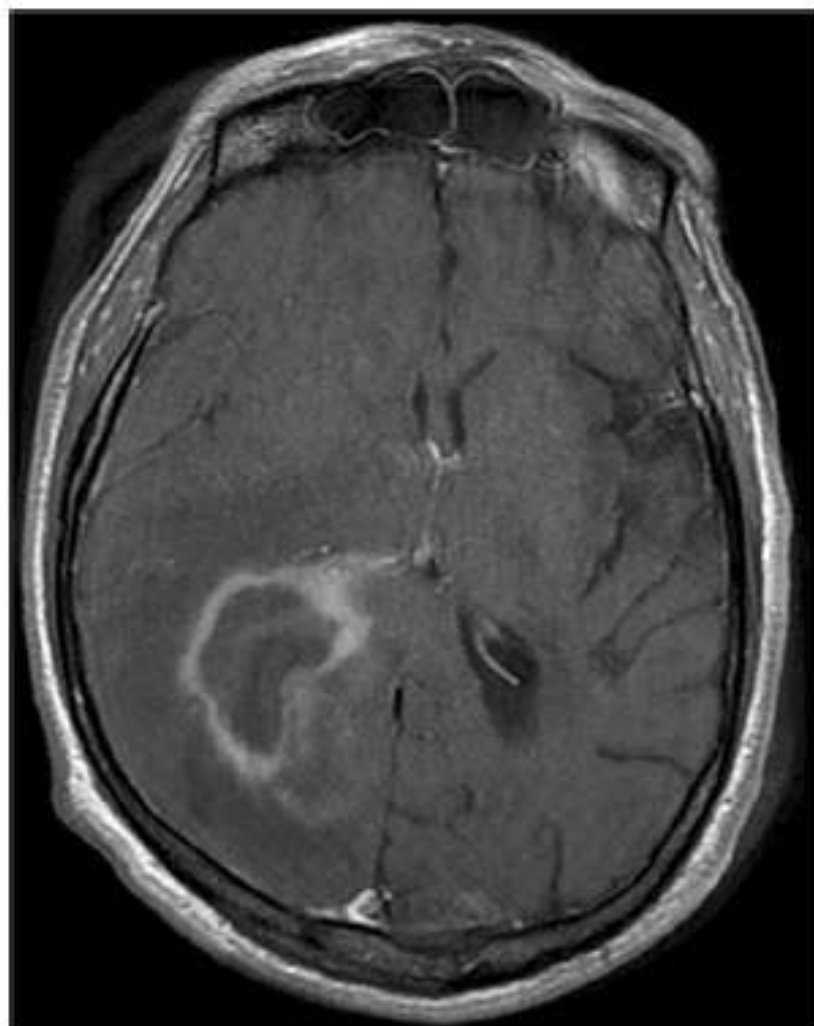


Fig. 3 Brain MRI: axial T1 image of a HIV-infected patient with PCNSL showing an irregular ring-enhancing lesion in the periventricular region. Photo courtesy of Dr. Frank Gaillard, <http://radiopaedia.org/articles/primary-cns-lymphoma>

PML

- John Cunningham Virus(JCV)
- Demiyelinizasyon
- Beyaz cevher tutulumu
- Kognitif bozukluk ve fokal nörolojik defisitler
- Afazi, vizyon bozuklukları, motor güçsüzlük, hemiparezi
- Sinsi ve yavaş progresyon, demans, koma ve ölüm
- Klinik + Radyolojik + BOS PCR + Biyopsi

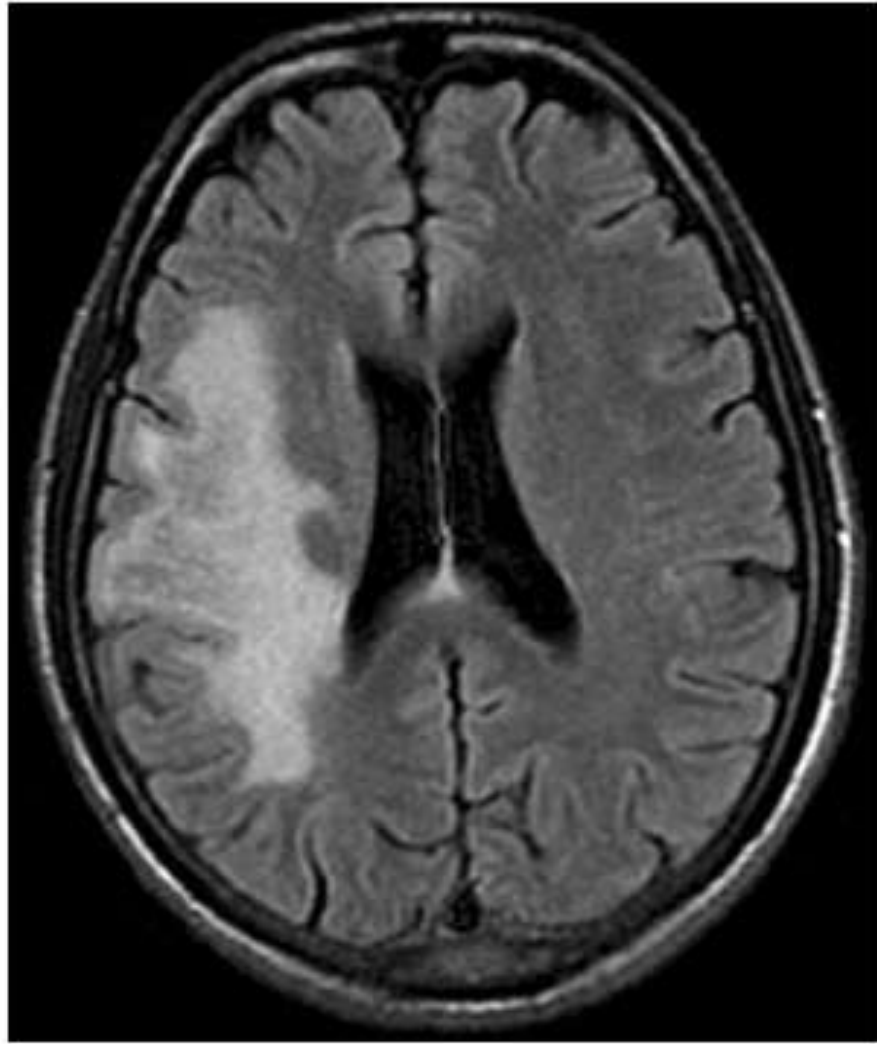


Fig. 4 Brain MRI: T2 FLAIR image of a HIV-infected patient with PML showing white matter demyelination. Photo courtesy of Dr. Frank Gaillard, <http://radiopaedia.org/articles/progressive-multifocal-leukoencephalopathy>

CMV Nörolojik Hastalığı

- Retinit %30(HAART öncesi dönemde)
- Nörolojik hastalık nadir fakat fatal
- 100 hasta yılı başına < 6 olgu
- Risk faktörleri: CD4+ T hücresi < 50/mm³, HIV-1 RNA >100000 k/ml, yüksek CMV viremisi, daha önce geçirilmiş fırsatçı infeksiyon
- Nörolojik tablo: Demans, ventriküloensefalit, poliradikülomiyelopati
- BOS veya beyin biyopsisinde CMV-DNA
- BOS CMV-DNA: Duyarlılık >%80, özgüllük > %90
- Gansiklovir + Foskarnet
- Serum CMV-DNA negatif + BOS CMV-DNA pozitif olabilir

Albarillo F, O'Keefe P. Curr Neurol Neurosci Rep 2016

Trentalange A et al. Antivir Ther 2015

HIV ile İlişkili Nörokognitif Bozukluk(HAND)

- HIV Ensefaliti
- Asemptomatik(ANI) - Hafif(MND) - Demans(HAD)
- MND %12-52
- HAD: Dikkat eksikliği, depresif semptomlar, psikomotor bozukluk
- Mekanizma tam açıklanmış değil
- Düşük CD4+ T-lenfosit ve yüksek viral yük
- Yaşlılık ve komorbiditeler

Le TH, Spudich SS. Semin Neurol 2016

Daliparty VM, Balasubramanya R. StatPearls-NCBI Bookshelf 2021

Olgulardan Öğrendiklerim

- Klavuzlarda ilk tercih olarak önerilen ilaçlara ulaşamıyor(Pirimetamin, flusitozin)
- Klavuzlardaki tedavi süreleri genellikle en az süre önerileri ve gerçek yaşamda kısa kalabiliyor
- TMP/SMX ile TE'de uzun süreli tedaviye rağmen nüks olabilir
- Kriptokok menenjitinde flukonazol çok mecbur kalmadıkça tek başına kullanılmamalı

Teşekkür ederim

