

Olgular Eşliğinde HIV ile Yaşayan Bireylerde SSS Fırsatçı Enfeksiyonları

Dr. Gönül ÇİÇEK ŞENTÜRK

SB Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

EKMUD/EMEK Asistan Eğitim Programı, 30.03.2022



Sunum Planı

- HIV 1 patogenezi
- Olgu 1
- Olgu 2
- Olgu 3
- Kriptokok menenjit



Monocyte

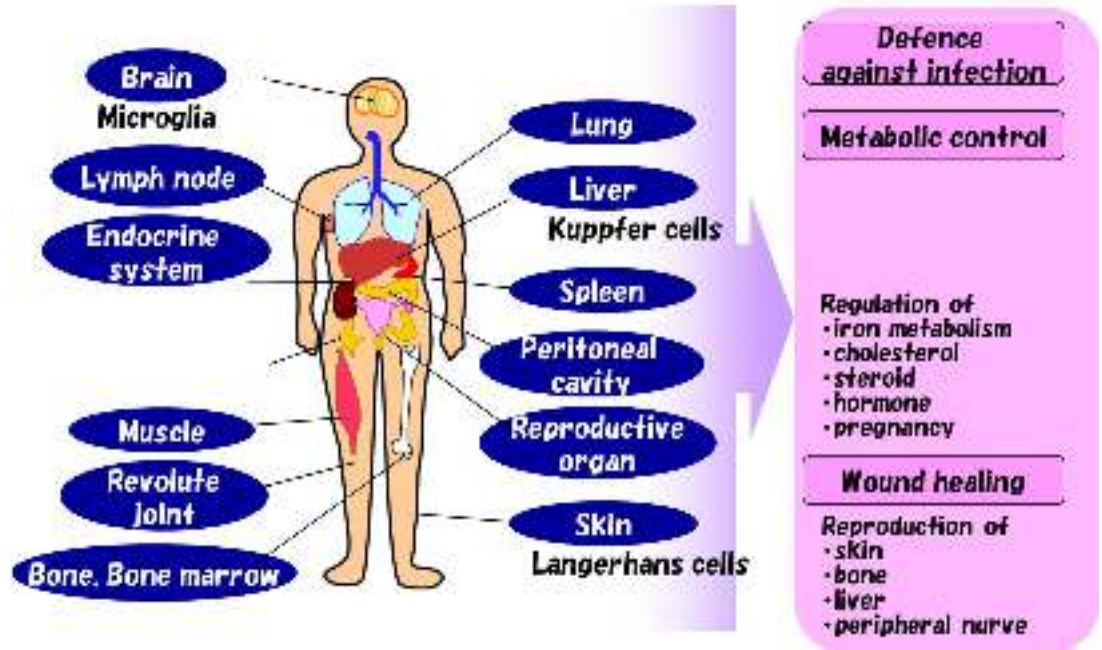


Macrophage



Interstitial dendritic cell

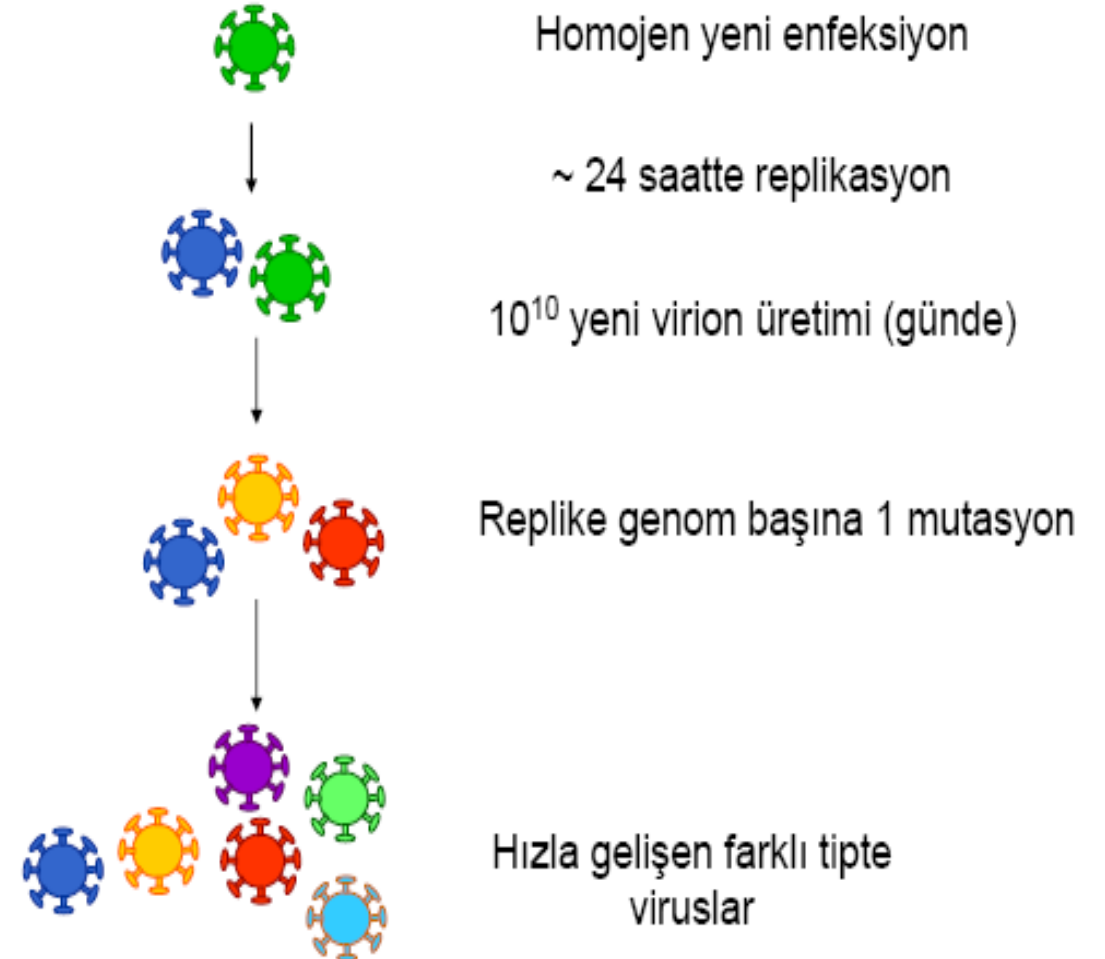
Distribution of tissue macrophages and their physiological roles



- HIV 1 yüzeyinde CD4 molekülü bulunduran hücreleri enfekte etmekte
- Yüzeyinde CD4+ (Cluster of differentiation) molekülü bulunduran hücreler;
- Monosit, makrofaj, dendritik, T helper hücreleri.
- HIV 1 CD4 molekülü bulundurmayan hücreleri de enfekte etmekte, ancak nasıl enfekte ettiği net bir şekilde açıklanmamış.

HIV1 Patogenez

- Geniş viral çeşitlilik HIV 1 enfeksiyonunun patogenezinde anahtar rol oynar.
- HIV1, enfekte ettiği her bireyde, viral quasispecies olarak adlandırılan birbiri ile ilişkili ancak farklı viral varyantların bir popülasyonu olarak bulunur.
- Enfekte bir bireyde HIV1, bir doku veya hücre tipinden diğerine önemli ölçüde farklılık gösterebilir ve böylece viral kompartmanlar yaratabilir.



HIV 1 ve SSS

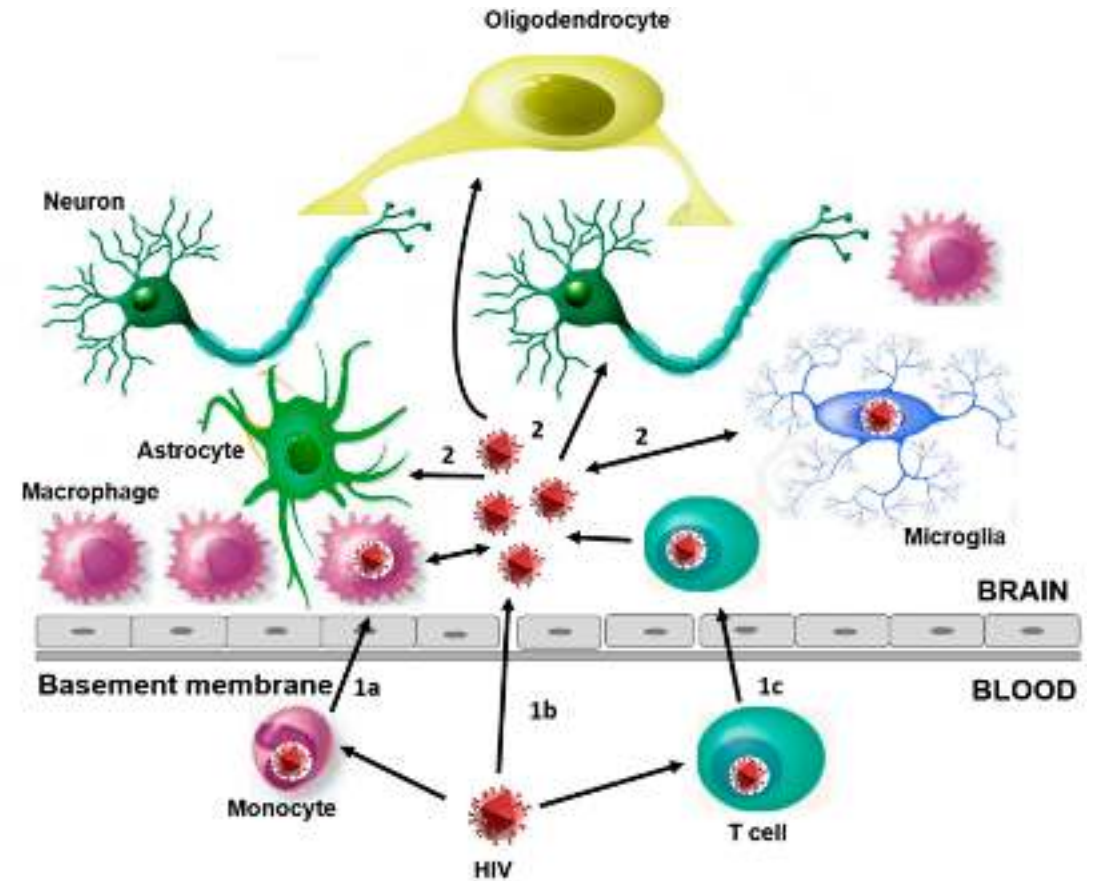
- HIV, kişiye bulaştan yaklaşık 8 gün sonra Santral sinir sistemine(SSS) ulaşmaktadır.
- SSS'ye girişi en sonunda mikroglia ve astrositler dahil olmak üzere yerleşik SSS hücrelerinin enfeksiyonuna yol açar.
- SSS hücreleri bir kere enfekte olunca antiretroviral tedavi (ART) başlandıktan sonrabile ömür boyu burada kalır.
- Hatta anti-retroviral ilaçların yeterince BOS'a geçememesi sonucunda burada HIV'e karşı direnç 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

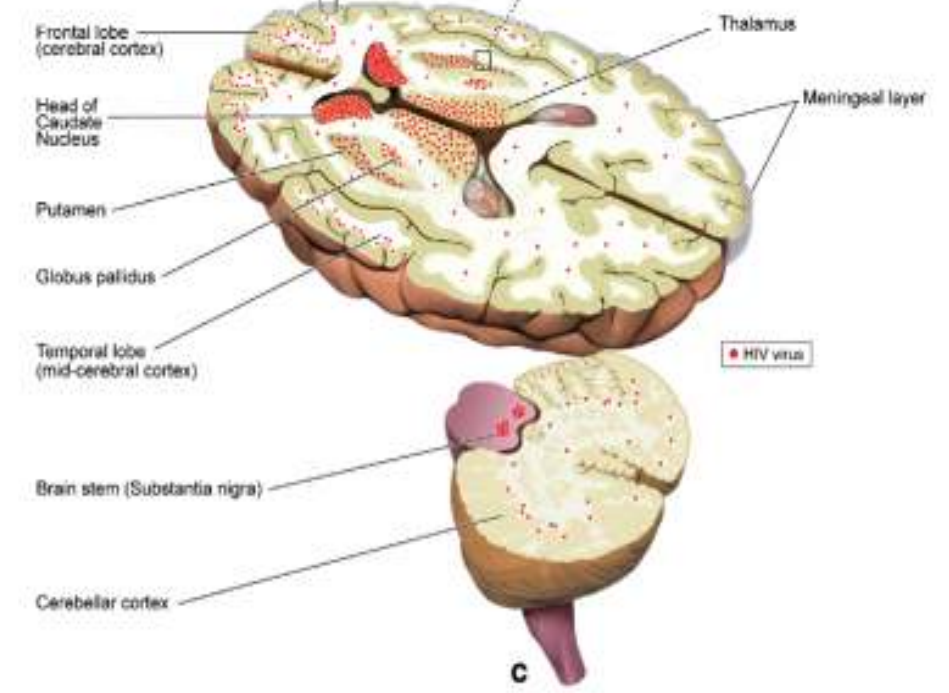
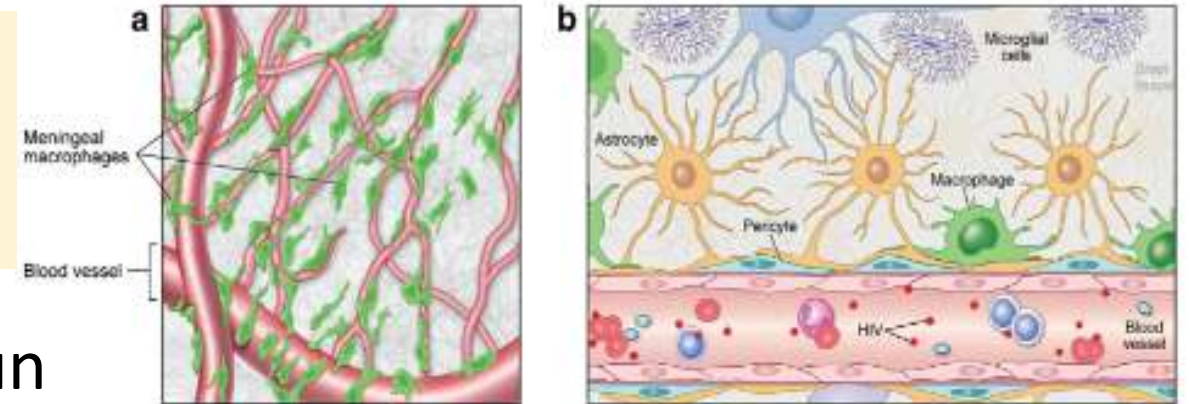
HIV1 – SSS patogenezi

- HIV kan beyin bariyerini 3 farklı mekanizma ile geçebilir.
 - Monositleri 'truva atı' olarak kullanarak
 - Kan beyin bariyerinin geçirgenliğinin bozulması ile
 - HIV ile enfekte CD4⁺ T hücrelerinin beyne göçü ile
- Kan beyin bariyerini geçtikten sonra, astrositlere, mikroglialara, nöronlara ve oligodendrositlere yerleşir.



Beyinde HIV Rezervuar Bölgeleri

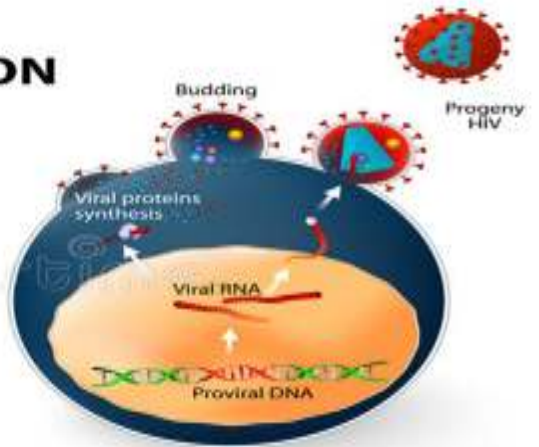
- SSS, HIV'in kompartmentalizasyonunun en iyi tanımlandığı bölgelerden biri.
- 'Steril kür' 'ün de önündeki en büyük engel.



LATENT VERSUS ACTIVE HIV INFECTION



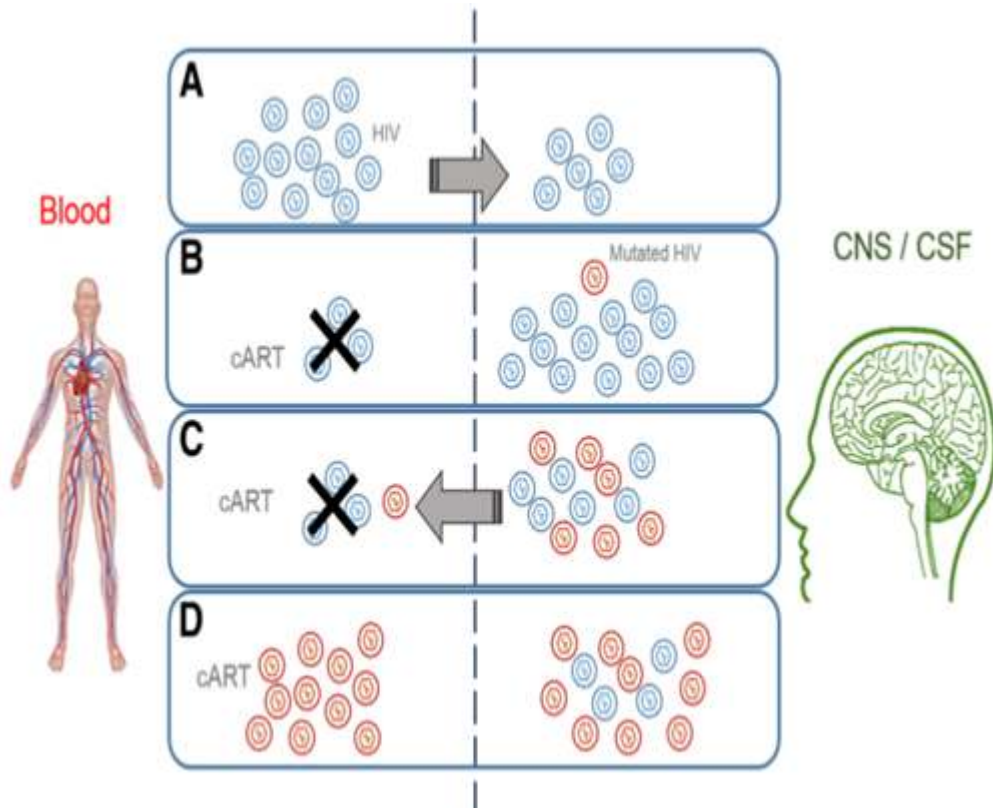
Latent HIV infection



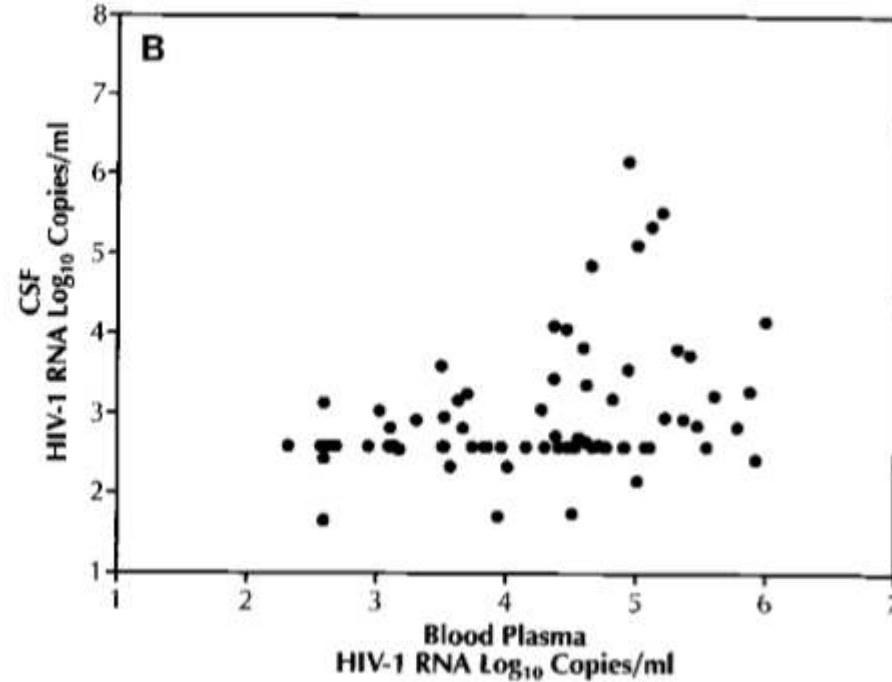
Active HIV infection

Nath A. Eradication of human immunodeficiency virus from brain reservoirs. J Neurovirol. 2015 Jun;21(3):227-34

cART (combine ART) alan hastada SSS'de HIV-1'e karşı direnç gelişimi



Rosadas C, Puccioni-Sohler M. J Biomed Sci. 2015 Aug 8;22:66.



Shepard RN, Schock J, et al. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 RNA in different biological compartments. J Clin Microbiol. 2000 Apr;38(4):1414-8.

HIV1 enfeksiyonunda SSS tutulumu

Fırsatçı enfeksiyonlar

- Toxoplasma 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, HAND)
- Periferal nöropati
- Vakuolar myelopati

HIV1 İlişkili Nöro-bilişsel Bozukluk (HIV1 Associated Neurocognitive Disorder, HAND)

- HAND patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da, HIV-1 ana tetikleyici faktördür.
- Bu nedenle SSS'de viral replikasyonu önlemek mantıklıdır.
- Bununla birlikte, antiretroviral ilaçların BOS'a geçişi değişken.
- Ayrıca bu ilaçların SSS konsantrasyonu ve farmakokinetiğinin değerlendirilmesi yeterli değildir.

Antiretroviral İlaçların SSS'ne Geçişi

TABLE 125.2 Central Nervous System Penetration Effectiveness Score for Antiretroviral Drugs

	4	3	2	1
Nucleoside reverse-transcriptase inhibitors	Zidovudine	Abacavir Emtricitabine	Didanosine Lamivudine Stavudine	Tenofovir
Nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors	Nevirapine	Delavirdine Efavirenz	Etravirine	
Protease inhibitors	Indinavir-r	Darunavir-r Fosamprenavir-r Indinavir Lopinavir-r	Atazanavir-r Atazanavir Fosamprenavir	Nelfinavir Ritonavir Saquinavir-r Saquinavir Tipranavir
Fusion/entry inhibitors		Maraviroc		Enfuvirtide
Integrase inhibitors		Raltegravir		

^aNumerical score of 4 is highest and 1 is lowest by method of Letendre et al.⁷³
-r, Ritonavir-boosted.

HIV 1 İlişkili Nöro-bilişsel Bozukluk

- HAND'ı veya HIV 1'in SSS tutulumlarını önlemek için antiretroviral ilaçların SSS'ne penetrasyonunu göz önünde bulundurmak gerekir mi?
- Şu an için böyle bir öneri yok
- Ayrıca bazı hastalarda, efavirenz gibi SSS yan etkisi yüksek olan ilaçlar kesilince, HAND'ın gerilediği de görülmüş.

HIV 1 İlişkili Nöro-bilişsel Bozukluk

- HIV ile enfekte olmuş bireyler, yeterli miktarda ART ve kanda virolojik kontrole rağmen nörobilişsel belirtiler geliştirmektedir.
- Bu durum HIV-1'in beyin dokusundaki kompartmantalizasyonu ile açıklanabilir.

HIV 1 ile Enfekte Hastanın SSS Patolojisi Açısından Değerlendirilmesi

Genel değerlendirme

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

John G Barlett. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. UpTo Date 2021

Hangi görüntüleme yöntemini isteyelim?

- **MR**, BT'den daha üstün
- Enfeksiyon veya Tümör düşünülüyor ise **kontrastlı** çekilmeli
- Progressif Multifokal Lökoensefalopati (PML) düşünülüyor ise **MR spektroskopisi** daha uygun

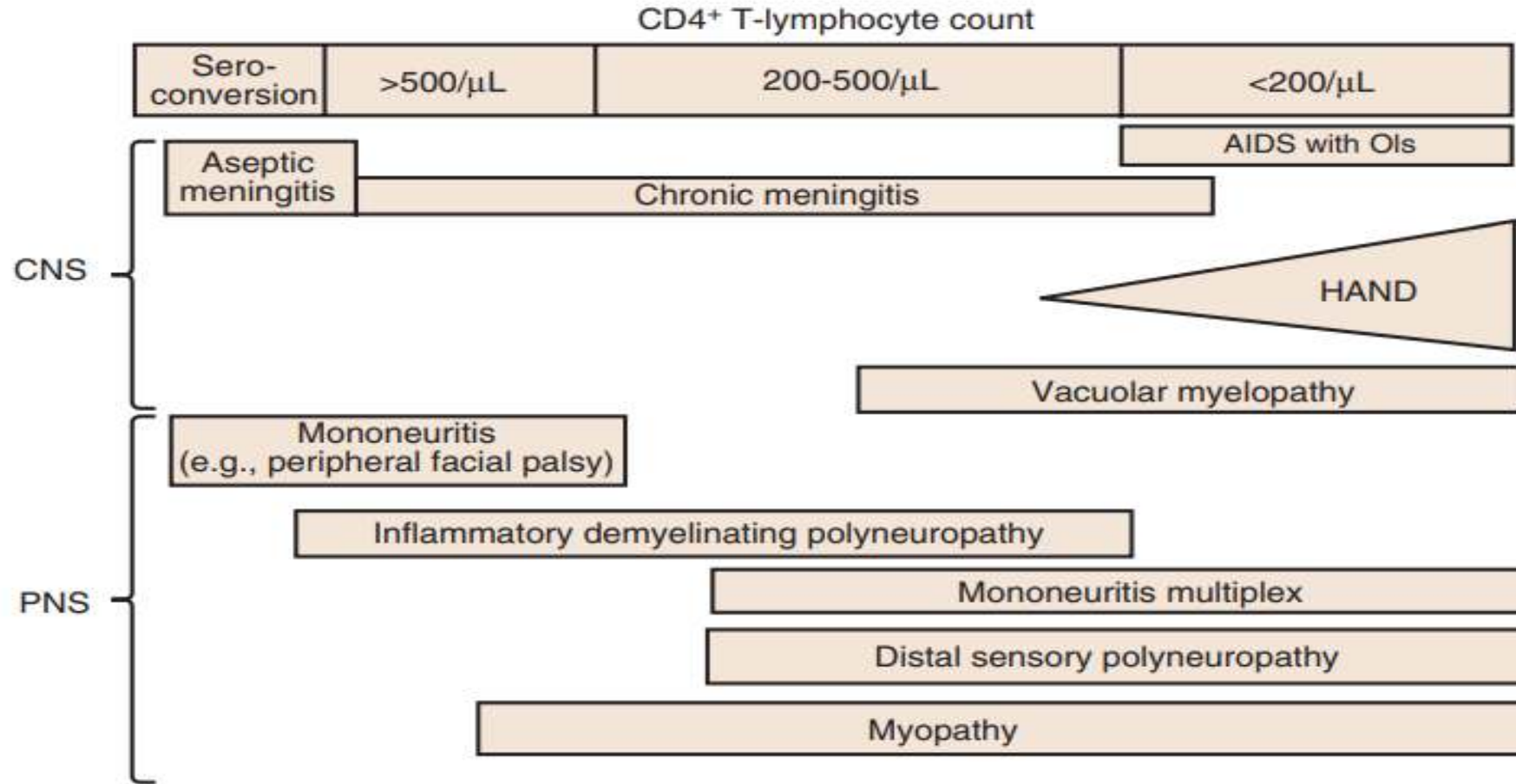
John G Barlett. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. UpToDate 2021

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,görüntüleme de fokal lezyonlar pek gözükmez
- CD4⁺ T < 200 / μ L ise fırsatçı enfeksiyonlar veya AIDS ilişkili tümör olabilir. Bu durumda kitle lezyonları etyolojisinde birden fazla faktör de rol alabilir.

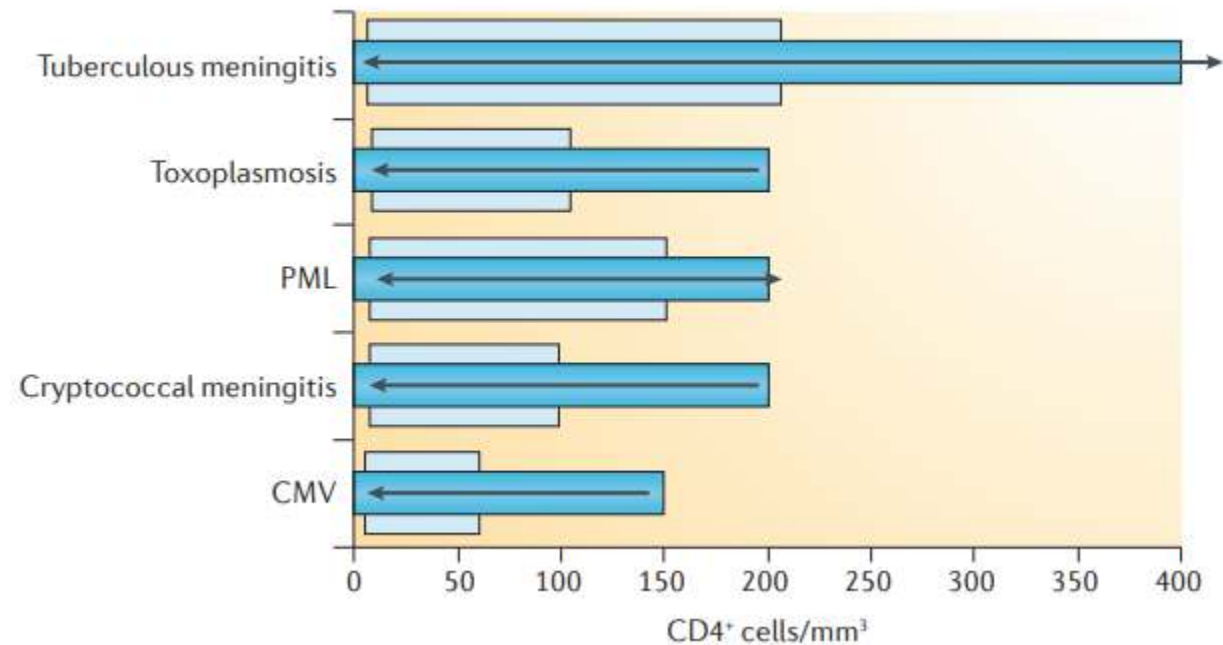
John G Barlett. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. UpToDate 2021

HIV1 ve Nörolojik Tutulum

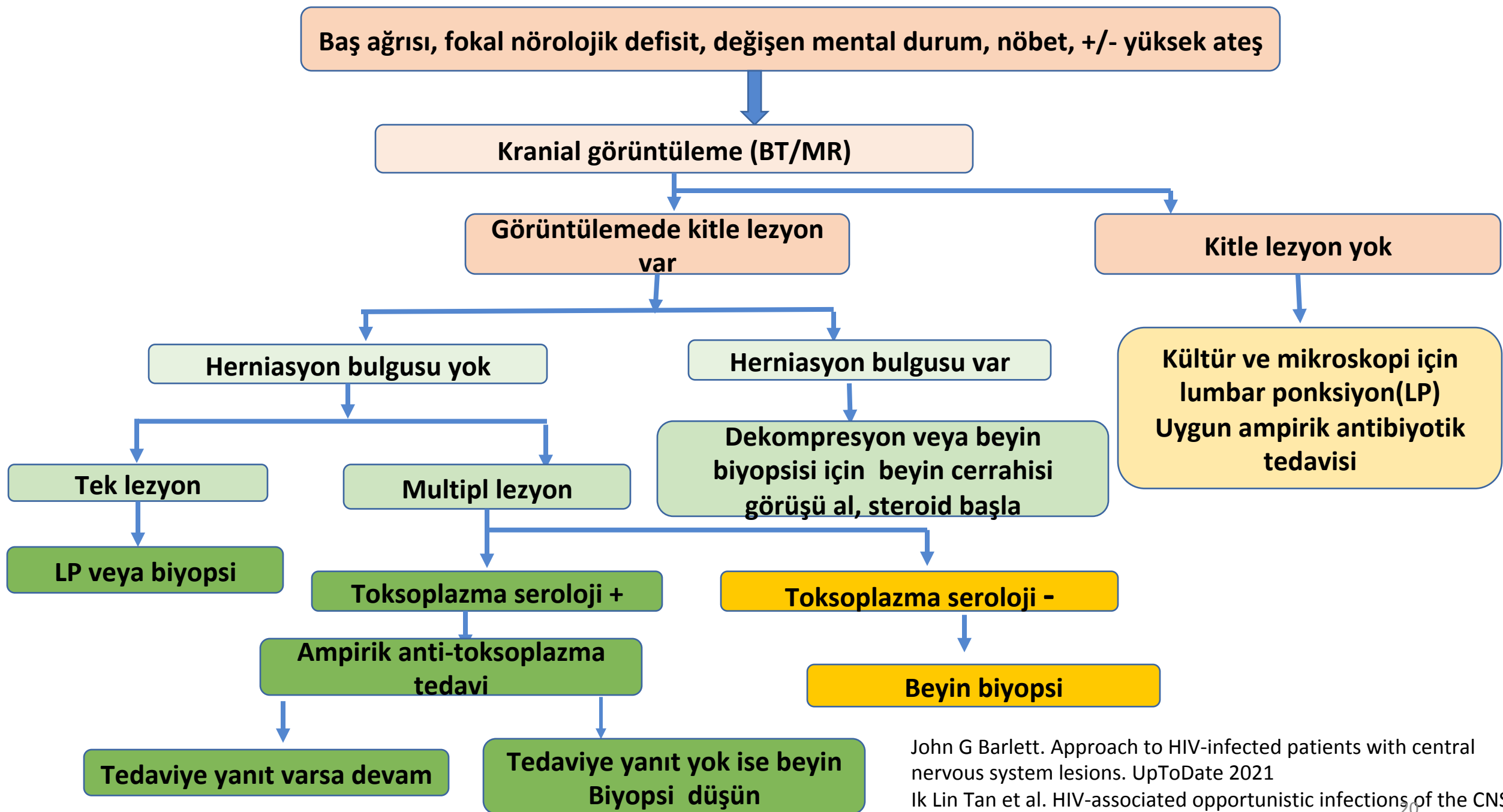


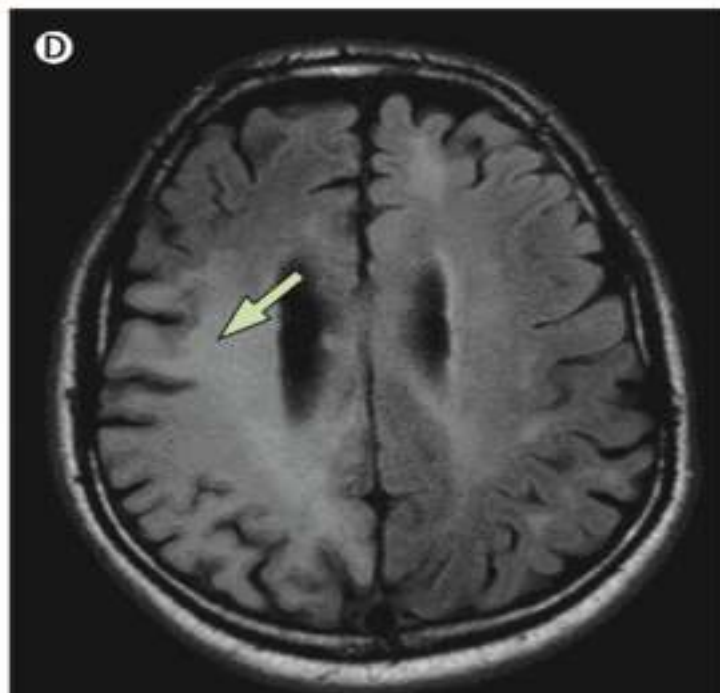
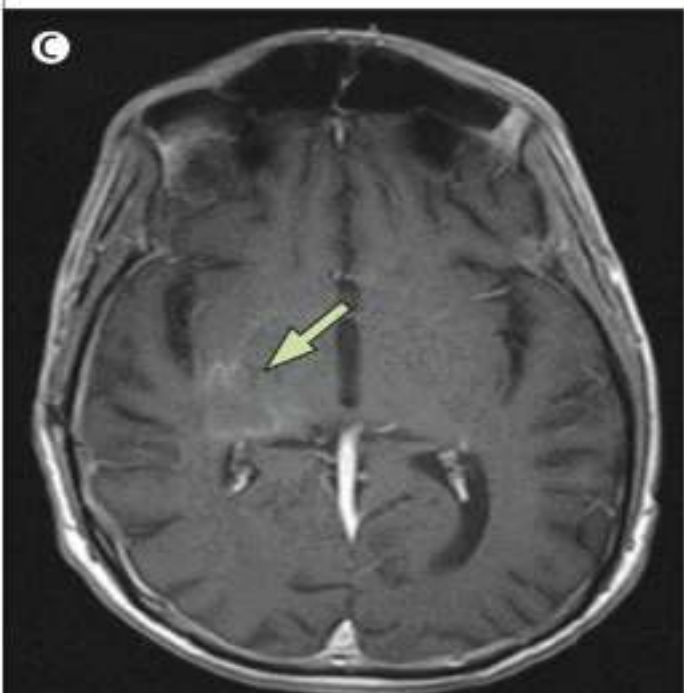
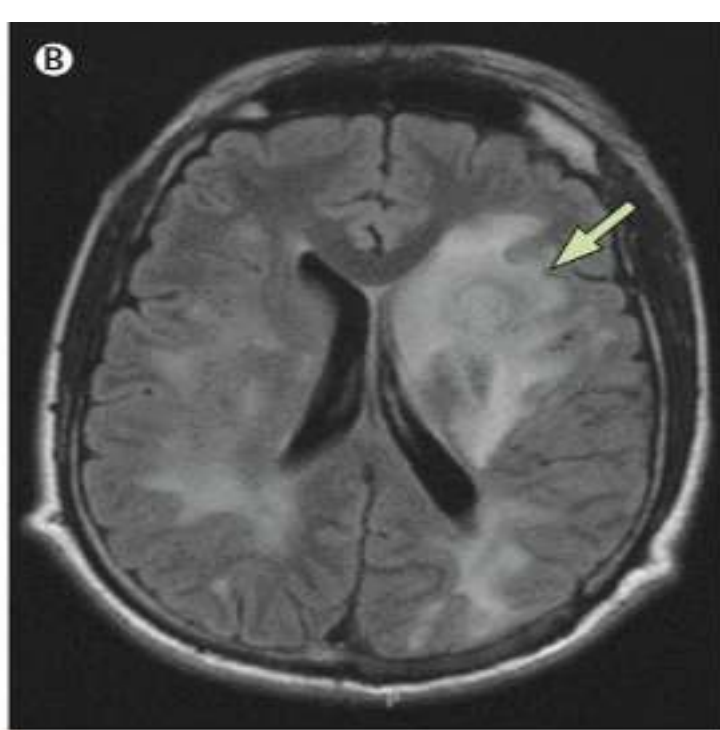
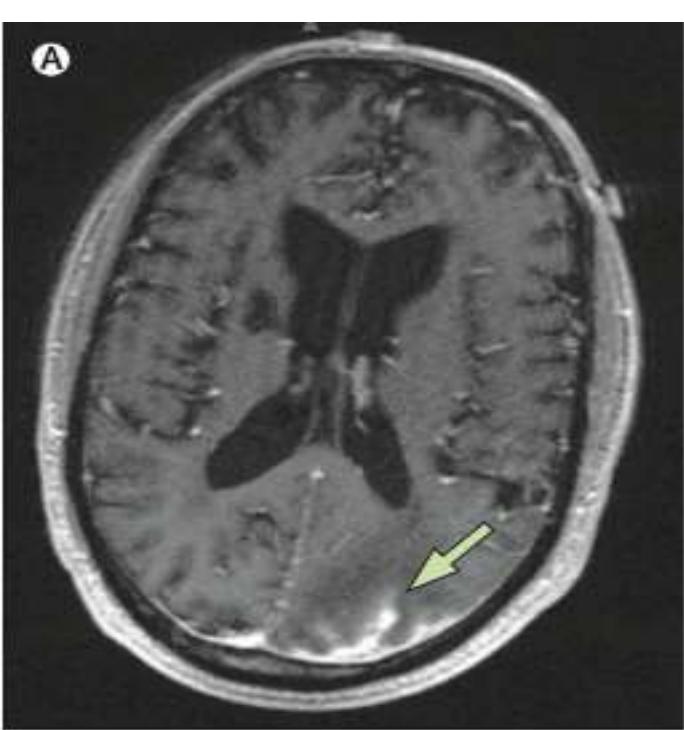
Omar K. Siddiqi, Shruti Agnihotri, and Igor J. Koralnik. Neurologic Diseases Caused by Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Opportunistic Infections. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 9th Edition, 2020

HIV ve SSS fırsatçı enfeksiyonları



Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2016 Oct 27;12(11):662-674





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

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

Beyin Omirilik Sıvısında(BOS) ne çalışalım?

- Beyin omirilik 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 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 tanısıyla nöroloji servisine yatırışı yapılmış.

Olgu 1

- **FİZİK MUAYENE:**
- Genel durumu orta
- Bilinç açık, uykuya meyilli, oryantasyon kooperasyonu kısıtlı
- Ateş:38.5 °C Nb:90/dak TA:110/80 mmHg
- Ağız mukozasında yaygın beyaz plaklar
- Sağ üst ekstremitte motor kuvvet 3/5
- Sağ alt ekstremitte motor kuvvet 4/5
- Diğer sistem muayeneleri doğal

Olgu 1

- **ÖZGEÇMİŞİ:**

Bilinen bir hastalığı yok

- **LABORATUAR:**

HEMOGRAM

Lökosit:2.500/mm³ (3.57-11.01)(% 65 PNL %25 lenfosit)

Hb:10,9 gr/dl (N: 11.7 - 15.5)

Htc:% 33 (%34.5 -%47.7)

Trombosit:183.000 mm³ (150 -375 x10³)

Olgu 1

- **CRP:**9 mg/dl (N:0-8)
- **Sedimentasyon:**70 mm/saat
- **BİYOKİMYA**
 - AKŞ:104 mg/dl (N: 74 -106)
 - Üre:30 mg/dl (N:16-38)
 - Kreatinin:0,7 mg/dl (N: 0.5 -0.9)
 - AST:48 U/L (N: 0-32) ALT:24 U/L (N:0-33)

Olgu 1

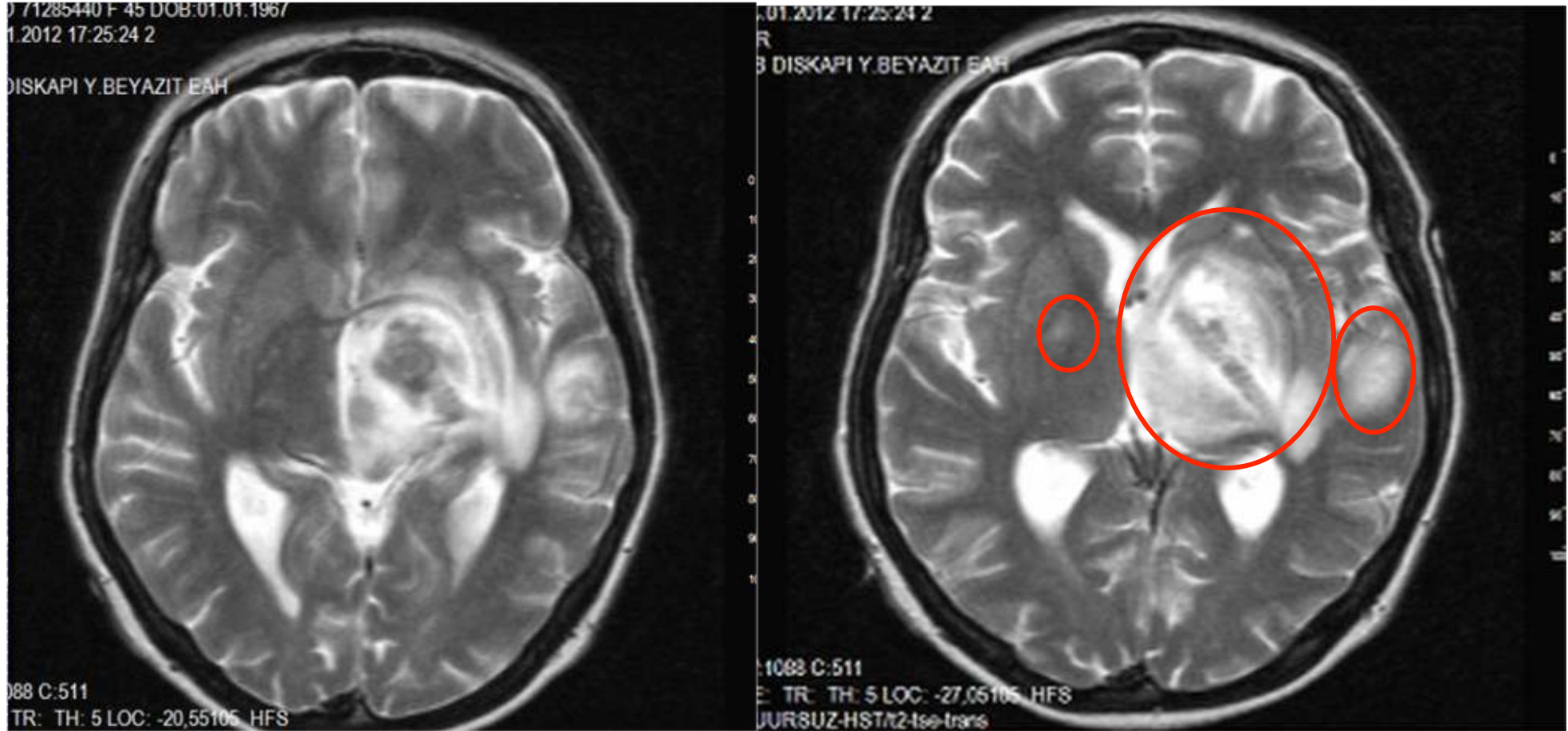
- HBs ag(-) Anti-HBs(-) AntiHCV(-)
- VDRL(-) RPR(-) TPHA(-)
- Toxoplazma **IgG(+)**
- CMV **IgG(+)**
- Rubella **IgG(+)**,

TDT: Anergik

PA Grafi: Patolojik bulgu yok

Batın USG: patolojik bulgu yok

MR görüntüleme



Olgu 1

- **Kranial 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 multiple odaklar** görülmektedir.
- Enfeksiyöz lezyon? Tümoral 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.

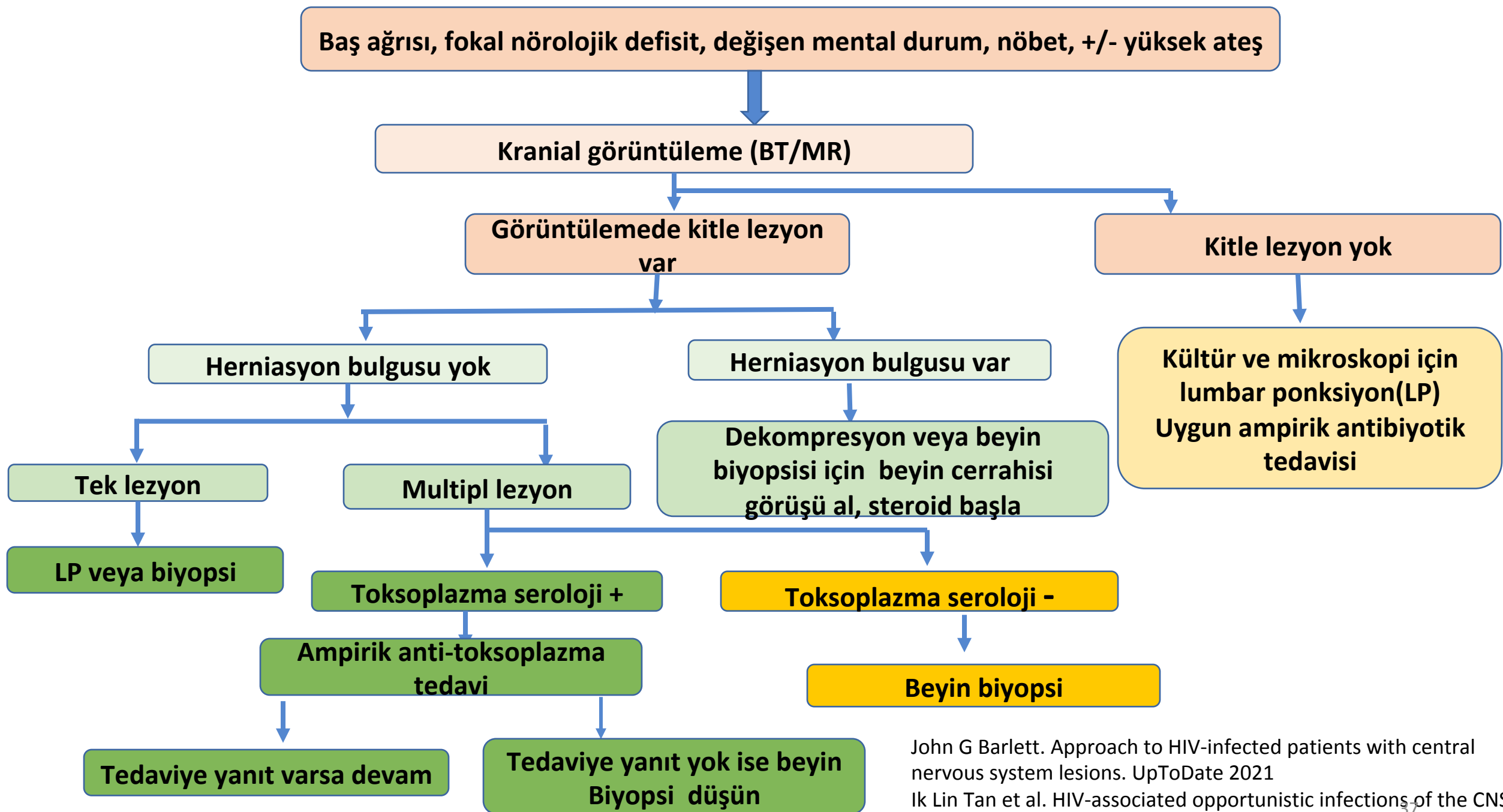
Olgu 1

- Hastanın anti-HIV ELİSA testi sonucu reaktif olarak geldi.
- Bu arada eşinin 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?



TEDAVİ PLANI

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

TEDAVİNİN 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.

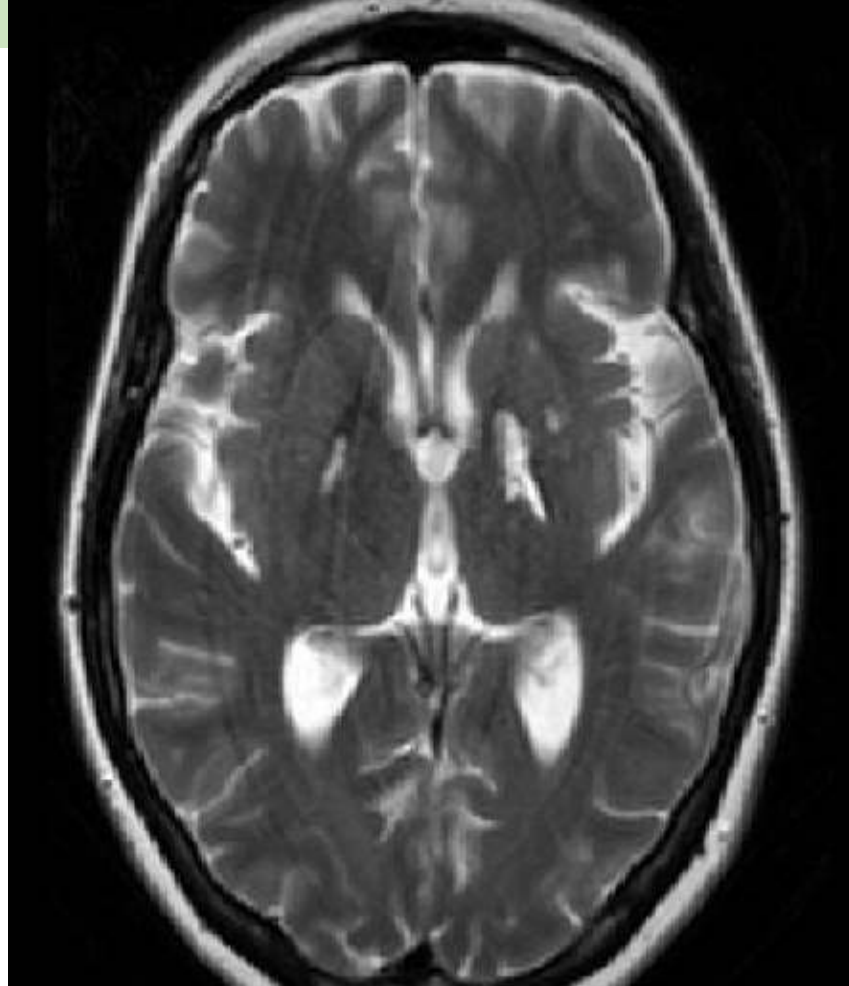
Olgu 1

- TMP-SMX tedavisi stoplandı
- 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

- Toksoplazma tedavisinin 7. ayı;
- Çekilen MR görüntüleme 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: 324 hücre/ μ L
- Viral yük: saptanmadı

Tedavi Öncesi Tedavi Sonrası;

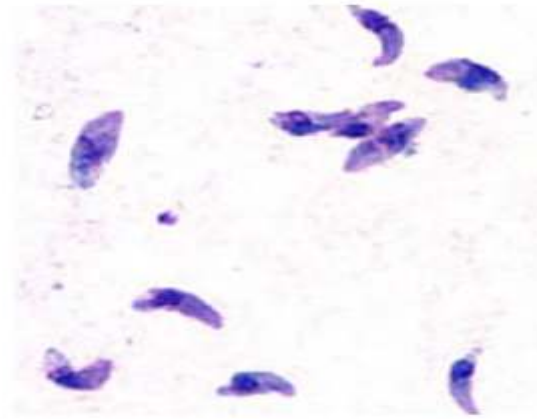
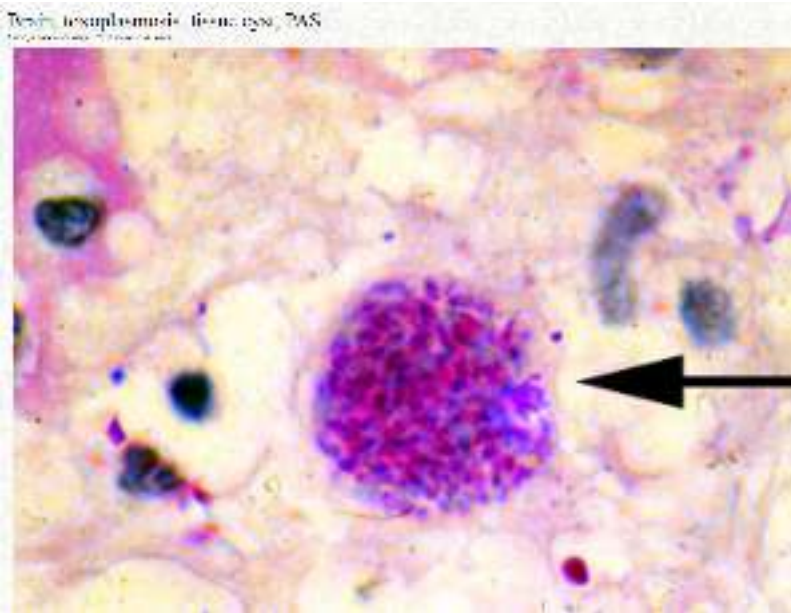


Takipler

	Başlangıç	1.ay	4.ay	6.ay	10.ay	16.ay
HIV RNA PCR(IU/ml)	246.830	331	saptanmadı	saptanmadı	saptanmadı	saptanmadı
CD4⁺ (hücre/μl)	17	15	120	324	372	410

Serebral Toksoplazmos

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




T. gondii tachyzoites



Beyin-doku kisti

Toxoplasma

Serebral toksoplazmosis-tanı

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

Tedaviyi bařladık ne zaman tekrar deęerlendirelim?

- 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

IRIS İçin Öneriler

	Initiation of ART
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
- TB meningitis	ART should be delayed for 4 weeks, but can be initiated within the first 2 weeks in PLWH with TB meningitis and CD4 < 50 (100) cells/ μ L
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)

Serebral toksoplazmos tedavisi

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

Serebral toksoplazmos 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 toksoplasma ensefalitinin tedavi süresi **en az** 6 hafta
- Ancak klinik kötü ve radyolojik görüntüde lezyonlar geniş ise bu tedavinin uzatılması gerekiyor, maksimum süre belirtilmemiş.
- Aylarca tedavinin verildiği olgu bildirimleri mevcut

Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2021

Sekonder profilakside ne verelim

Sülfadiyazin + pirimetamin + folinik asit	2000-3000 mg / gün oral 25-50 mg / gün oral 10-15 mg / gün oral	
veya Klindamisin + pirimetamin + folinik asit	600 mg X 3 oral 25-50 mg /gün oral 10-15 mg /gün oral	PCP'ye etkili bir ilaç eklenmelidir
veya atovakon süspansiyon +pirimetamin + folinik asit	750-1500 mg X2 mg/gün 25-50 mg /gün 10-15 mg/gün	Gıdalarla tüketilmelidir
veya atovakon süspansiyon veya TMP-SM	750-1500 mg X2 oral 800/160 mg X2 oral	Gıdalarla tüketilmelidir

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

- HIV ile enfekte hastalarda primer profilaksi sadece *PCP* ve *T.gondii* için önerilmekte.
- Her ikisi için de ilk seçenek TMP-SMX
- CD4 < 200 hücre/ μ L, CD4 % < 14% başlanır.
- CD4 > 100 hücre / μ L and HIV-RNA 3 ayın üzerinde saptanamaz düzeyde ise kesilir.

EACS version 11.0, 2021

Primer profilaksi; ne zaman ne verelim?

İlk seçenek

- TMP-SMX fort tb/haftada 3 gün
- TMP-SMX tb/gün

Alternatif seçenek

- 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

- 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, görme kaybı olunca nöroloji görüşü isteniyor.
- Kranial MR ve MR anjiyografi çekiliyor.

Olgu 2

- Kranial MR: Bilateral oksipitotemporaparyetal bölgede gliozis ile uyumlu **kontrast tutmayan** yamasal sinyal değişiklikleri,
- Anti-HIV ELİSA 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/dak TA:110/80 mmHg
- Ense sertliği yok, motor ve duyu defisiti yok, kranial sinirler intakt, derin duyu normal, yürüme paterni ataksik idi.
- Diğer sistem muayeneleri doğal

Olgu 2

- LABORATUAR:

HEMOGRAM

Lökosit:4500/mm³ (N: 3500-11000)

Hb:12,4gr/dl (N:11.7 – 15.5)

Htc:% 39 (N: %34.3- %47.2)

Trombosit:179.000 mm³ (150 -372 x10³)

- CRP:13 mg/dl (N:0-8)

- Sedimantasyon:25 mm/saat

- BİYOKİMYA

- AKŞ:87 mg/dl (N:74-106)

- Üre:25 mg/dl (N: 16-38)

- Kreatinin:0,95 mg/dl (N:0.5-0.9)

- AST:16 U/L (N:0-32)

- ALT:10 U/L (0-33)

- LDH:147 U/L (N:135-225)

Olgu 2

- HBs Ag(-) Anti-HBs(+) AntiHCV(-)
- VDRL(-) RPR(-) TPHA(-)
- Toxoplazma IgM (-) IgG(-)
- CMV IgM(-) **IgG(+)**
- Rubella ıgM(-) **IgG(+)**,

Quantiferon : (-)

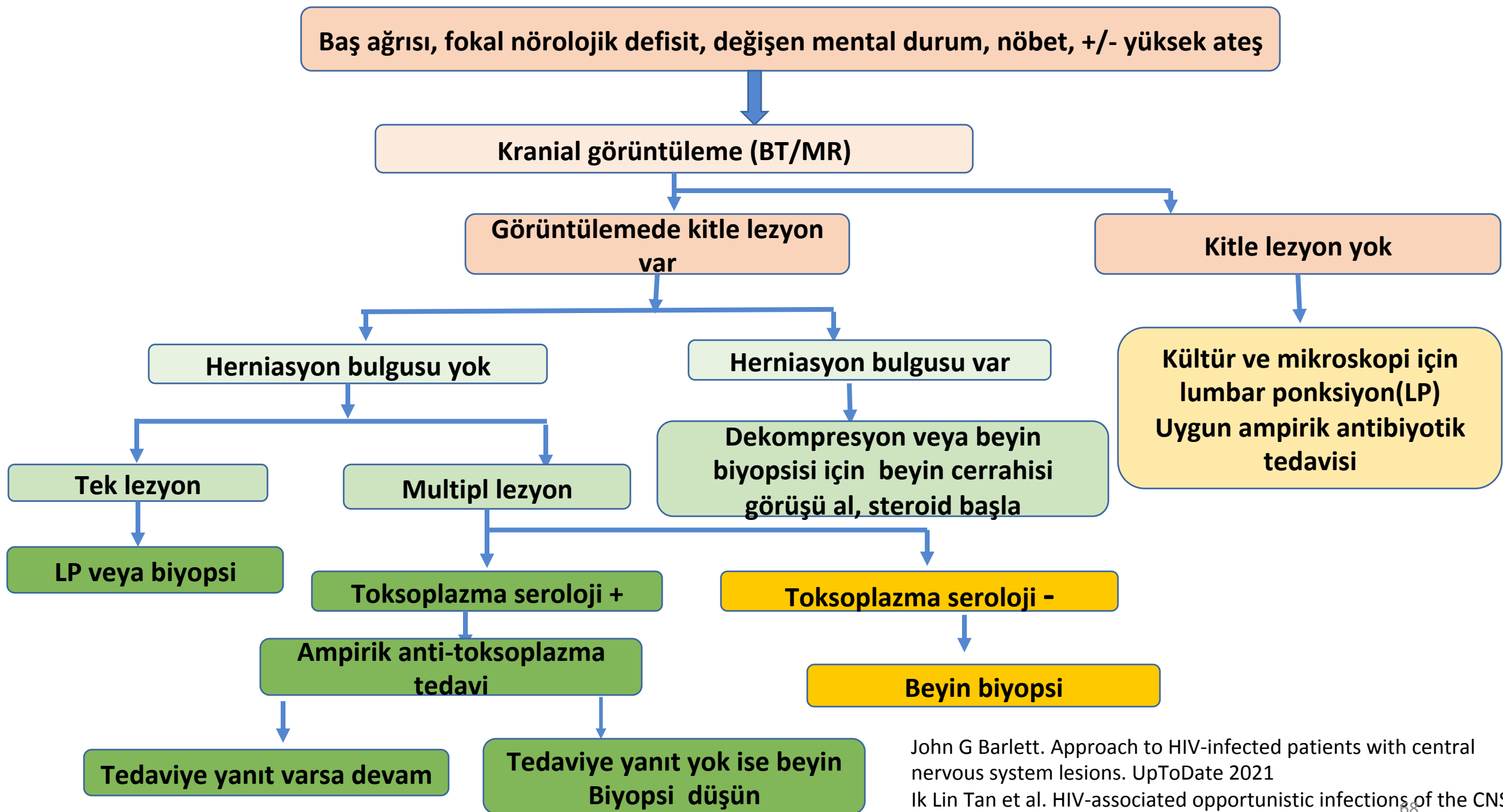
PA Grafi: Patoloji saptanmadı

Batın USG: Patoloji saptanmadı

Olgu 2

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

Ne yapalım?



John G Barlett. Approach to HIV-infected patients with central nervous system lesions. UpToDate 2021
Ik Lin Tan et al. HIV-associated opportunistic infections of the CNS Lancet Neurol 2012; 11: 605–17

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: üremeΦ
- Brusella PCR: Saptanmadı

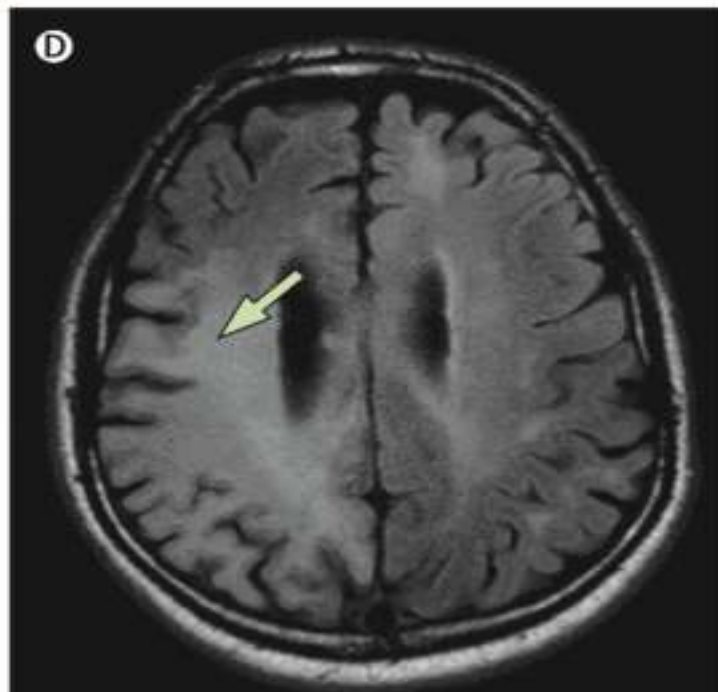
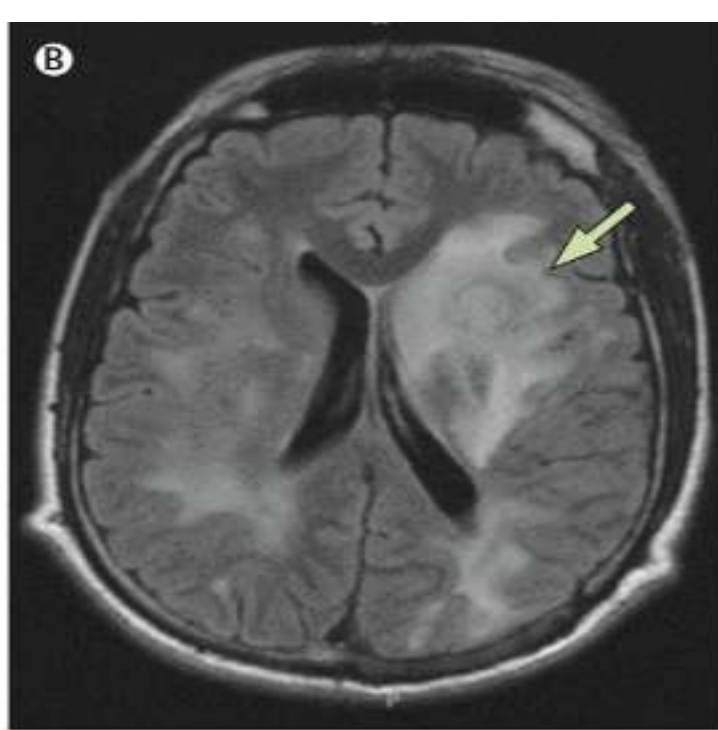
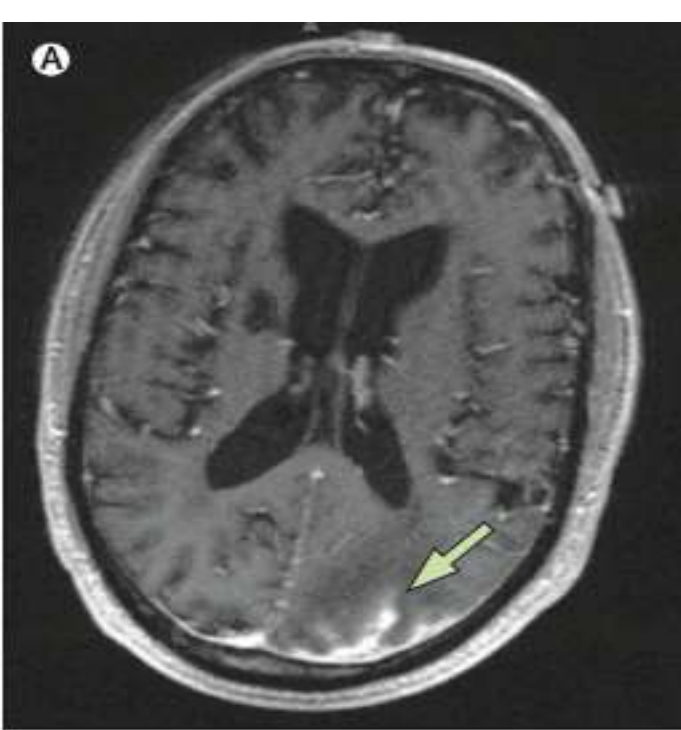
SSS viral etkenler multiplex PCR paneli

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

Ne yapalım??

- Görüntüleme;
- Kontrast tutulumu yok
- Kitle etkisi yok
- BOS bulguları negatif
- JC virüs bakamadık

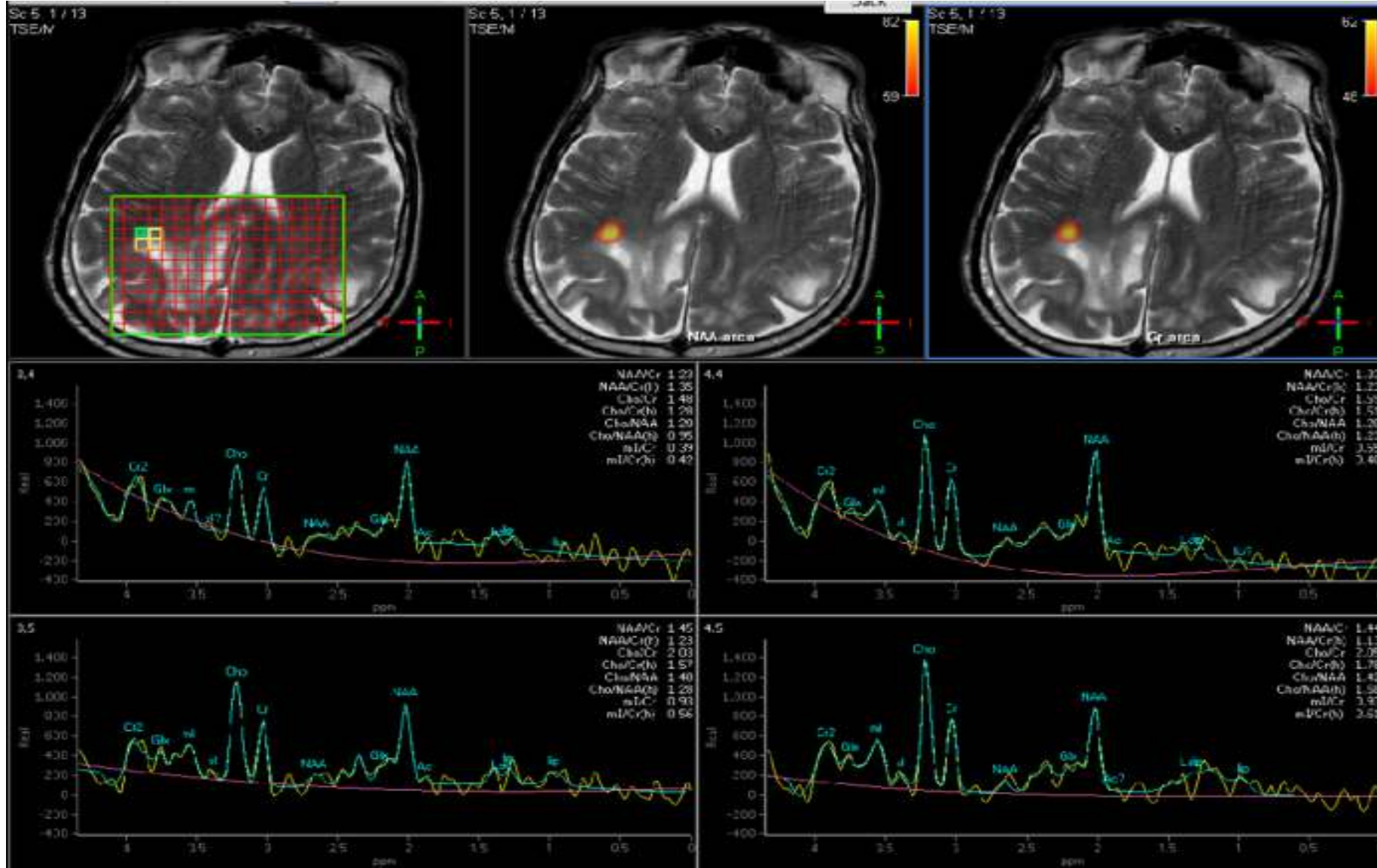




- A. Kriptokok menenjit
- B. Toksoplazma ensefaliti
- C. Primer SSS lenfoması
- D. Progressif multifokal lökoensefalopati(kontrast tutulumu yok)

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

MR spektroskopi



MR spektroskopisi 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. Aşırı 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 sklerozis(MS)).**
- JC virüsü(John Cunningham virüsü(JCV)) polyomaviridae familyasının polyomavirus alt familyasına dahil olan bir virüstür.
- Genetik olarak, BK virüse büyük oranda benzerdir.
- Sıklıkla CD4 T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda görülmekle birlikte, bazen etkin ART alan hastalarda da gelişebilmektedir.
- Ayrıca natalizumab, rituksimab vb alan hastalarda da bildirimler mevcut.

■ 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

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 lenfomanın aksine haftalar içinde gerçekleşir.

PML/JC virüsü enfeksiyonu

Kesin tanı

- Klinik ve görüntüleme yöntemleri,
ve
- BOS'da JC virüsüne ait DNA tesbiti
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 veya negatif
olsa da olası PML tanısı koyulabilir.

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 2. bir 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, 2021

Olgu 2

- ART tedavisi ile hasta görmeye başladı.
- Radyolojik olarak da MR spektroskopi de 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 anti-retroviral tedavinin(ART) 1. yılında inguinal lenfadenopati (LAP) ile geldi.
- Non-spesifik tedavi verildi ancak gerilemedi.
- Serum LDH:5690 U/L olarak geldi.
- Hastaya **Burkitt lenfoma** tanısı koyuldu.
- Hasta ve yakınları lenfoma tedavisini kabul etmedi.
- Kasım 2017 (ART'nin 76. haftasında) exitus oldu.

Olgu 3

Olgu 3

- 72 Y, erkek hasta
- Evli, heteroseksüel
- Başvuru tarihi: 10.08.2021
- Şikayet: Kilo kaybı, halsizlik, düşkünlük, baş dönmesi ve eşlik eden yürüyememe şikayeti

Olgu 3

- Hikaye
- Hasta 30 yıl önce ailesini terk edip İstanbul'a gitmiş. Sağlık sorunları olunca ailesine haber verilmiş. Hastanemize başvurmadan önce hasta yakınları hastayı bakımevine verecekler iken HIV + olduğunu öğrenmişler.
- Halsizlik, düşkünlük, kilo kaybı, 10 gündür baş dönmesi, eşlik eden bacaklarda güçsüzlük ve yürüyememe şikayeti mevcut.

Olgu 3

- **Fizik Muayene**
- Genel durum orta-iyi , bilinci açık, koopere, kaşektif, düşükün görünümlü.
- Yer, zaman ve kişi oryantasyonu iyi, konuşma doğal
- Ateş:36.5 °C Nb:75/dak TA:110/80 mmHg
- Diğer sistem muayeneleri doğal

Olgu 3

- **Nörolojik Muayene**
- IR +/- pupiller izokorik , göz hareketleri serbest
- Fasiyal asimetri yok
- Üst ekstremitelerde kas gücü tam
- Bilateral alt ekstremitelerde kas gücü silik parezi
- Duyu doğal
- Serebellar testler değerlendirilemedi

Olgu 3

- LABORATUAR:

Lökosit:4260/mm³ (N: 3500-11000)

Hb:11gr/dl (N:11.7 – 15.5)

Htc:% 33,7 (N:%34- %47)

Trombosit:191.000 / mm³ (N: 150- 372 X10³)

- CRP:26 mg/dl (N:0-8)

- Sedimantasyon:55 mm/saat

- AKŞ:89 mg/dl (N:74-106)

- Üre:58mg/dl (N:16-38)

- Kreatinin:0,95 mg/dl (N:0.5-0.9)

- AST:16 U/L (N:0-32)

- ALT:10 U/L (N:0-33)

- LDH:196 U/L (N:135-225)

Olgu 3

- HBs Ag(-) Anti-HBs(-) AntiHCV(-)
- VDRL(-) TPHA(-)
- Toxoplazma IgG(+)
- CMV IgG(+)
- Rubella IgG(+),

Quantiferon : (-)

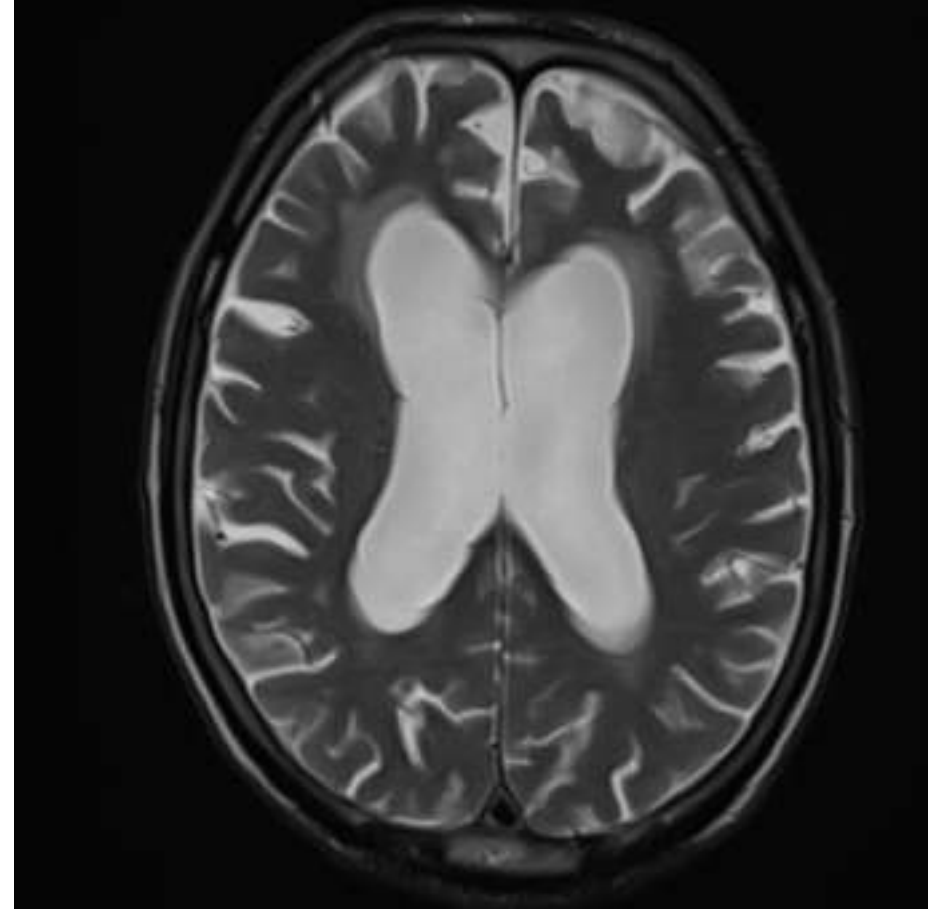
PA Grafi: Herhangi bir patoloji saptanmadı

Toraks BT: Her iki akciğer parankiminde patolojik bulgu saptanmadı

Batın USG: Sağ böbrekte 55X45 mm stagorn taşı mevcut.

Olgu 3

- Kontrastlı MRG
- Serebellumda milimetrik difüzyon kısıtlaması gösteren odak veya odaklar vardır. Nörolojik-klinik bulgularla korelasyonu önerilir.
- Lateral ventriküller geniştir. Periventriküler bölgelerde T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintensiteler izlenmektedir(BOS sızıntısı-ödem ?).



Olgu 3

- LP yapalım mı
- Beyin cerrahisi ve nöroloji kliniği KIBAS bulguları olduğu için boşaltıcı LP önerdi.
- KIBAS ve boşaltıcı LP ?
- Kriptokok menenjit??

Olgu 3

BOS

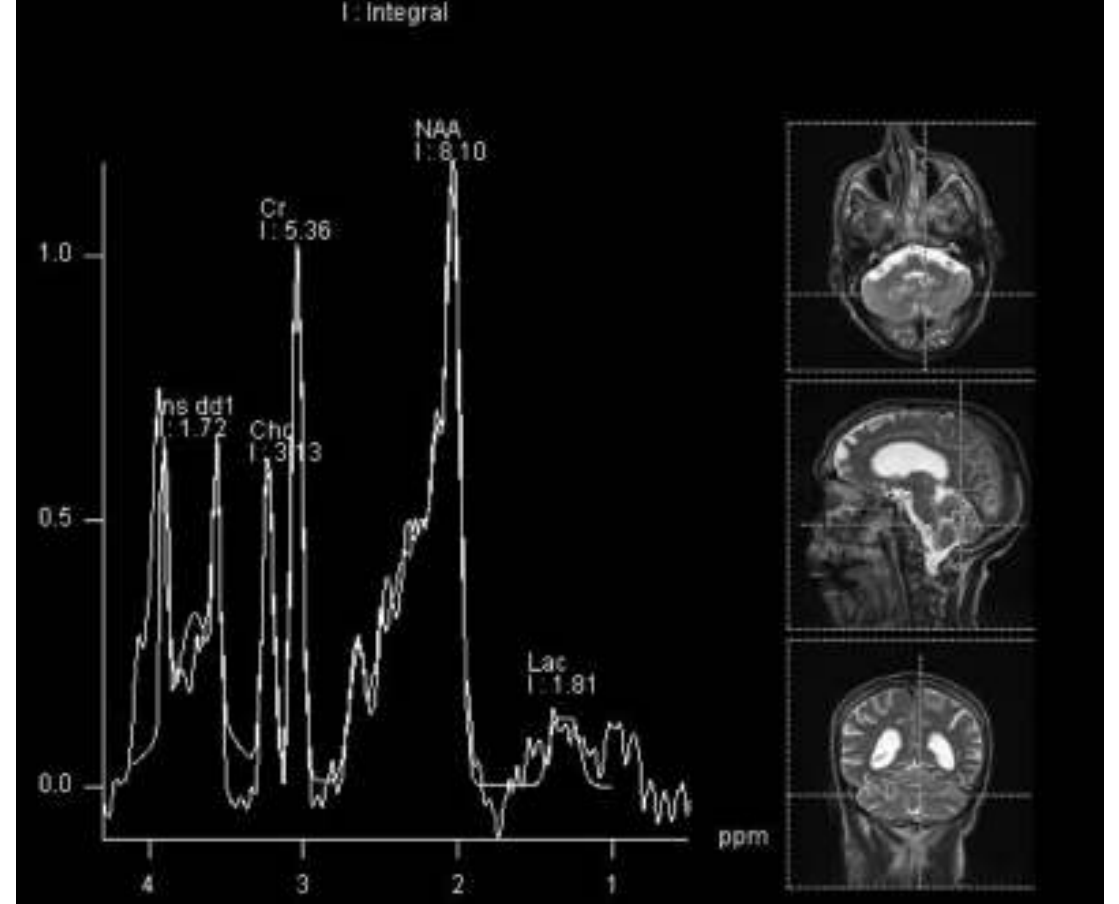
- Glukoz: 49 mg/dL
- Protein:35 mg/dL
- Hücre: Hücre görülmedi
- Mikobakteri PCR:Saptanmadı
- EZN boyama:ARB görülmedi
- Mikobakteri kültürü: üremeΦ
- *Cryptococcus neoformans* antijeni: negatif

SSS viral etkenler multiplex PCR paneli

- HSV 1,2
 - *Mumps Virüs*
 - VZV
 - Enterovirus
 - *Human parechovirus*
- negatif

Olgu 3 - MR SPEKTROSKOPİ İNCELEMESİ

- Serebellumda dentat nükleus düzeyinde T2AG'de hiperintens olarak izlenen odaklara yapılan MR spektroskopisi incelemesinde Cho/Cre oranı 1.18, Cho/NAA(N-acetyl-aspartate) oranı 0.53 olarak ölçülmüştür.
- MI(Myo-Inositol)/Cre oranı 1.39 olarak bulunmuştur. Kısa TE değerli incelemelerde aşikar anormal metabolit piki saptanmamıştır. Bu aşamada konvansiyonel görüntülerle birlikte bulgular değerlendirildiğinde görünüm daha çok vaskülitini düşündürmektedir. **PML düşündürecek bulgu saptanmamıştır.** Takibi önerilir.



Olgu 3

- BOS CMV PCR: 401 kopya/mL
- Diğer BOS bulguları normal (hücre, glukoz, protein).
- CMV ventrikuloensefalit diyebilir miyiz??
- **Beyin omurilik sıvısı (BOS) tipik olarak lenfositik pleositoz, düşük-normal glikoz seviyeleri ve normalden yüksek protein seviyeleri gösterebilir, ancak normal BOS bulguları CMV ensefaliti tanısını dışlamaz.**

Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents 2021

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 CMV 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, ventriküloansefalit ve poliradikülomiyelit şeklinde gelişir;
- CMV ansefalitine bağlı demans gelişen hastalarda letarji, konfüzyon ve ateş vardır.
- CMV ventriküloansefaliti 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 başlandıktan sonraki 1-2 hafta içinde CMV replikasyonu kontrol altına alınır. CMV için tedavi başlandıktan sonra ART'nin 2 hafta içinde daha fazla geciktirilmeden başlanması önerilmektedir.

CMV ensefalit- tedavi

- Gansiklovir 2x 5 mg/kg/gün iv
ve/veya
- Foskarnet 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 ensefalit- 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 stoplanır.**

EACS version 11.0, 2021

Guideline for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2021HIV/AIDS

Kriptokok Menejiti

Kriptokok menenjit

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

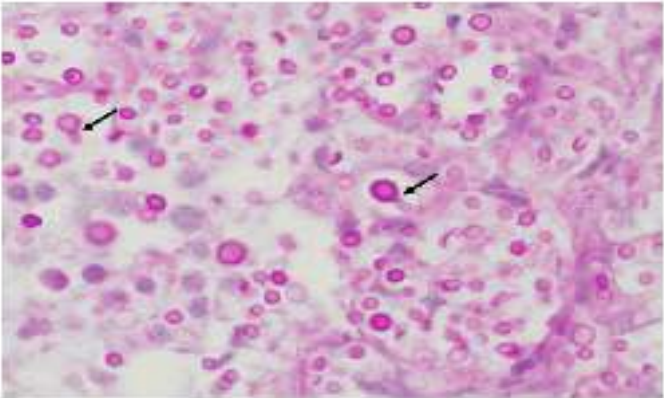
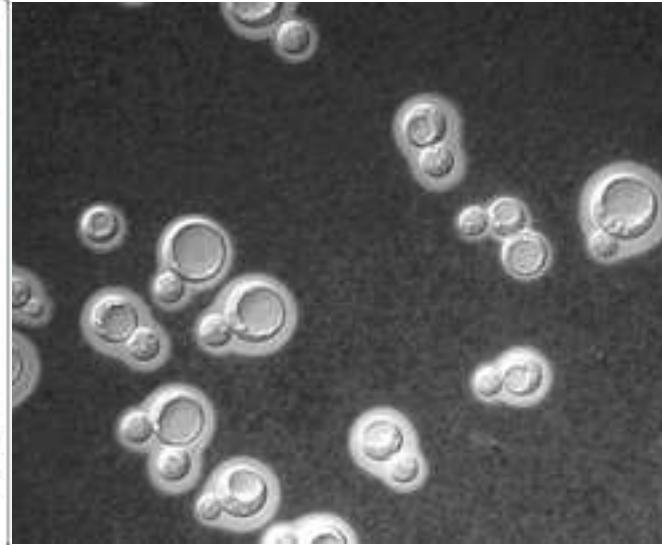


Figure 5: Photomicrograph of bone marrow trephine (PAS stain). The budding cryptococci during replication are highlighted. PAS, X50.



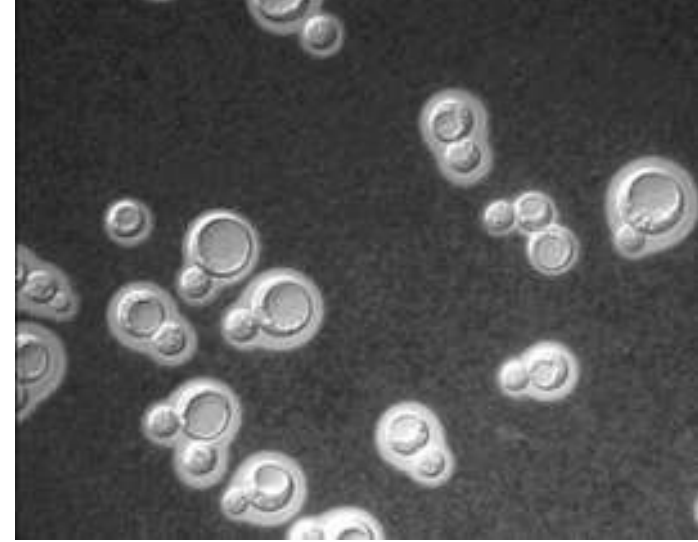
Kriptokok menenjit

- 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**

- Kùltür altın standart
- BOS'un çini mürekkebi ile boyanması
- BOS'ta kriptokok antijeni



Kriptokok menenjit tedavi

- 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 (800 mg yükleme dozunu takiben)
- İdame tedavi (sekonder profilaksi en az 1 yıl)
 - Flukonazol (200/gün mg po)
 - CD4 > 100 hücre / μ L and HIV-RNA 3 ayın üzerinde saptanamaz düzeyde ise kesilir.

Kriptokok için pre-emptif tedavi

- CD4 + < 100 hücre/ μ L olan asemptomatik hastada,
- Kriptokok serum antijeni pozitif
- Kriptokokal menenjit, pulmoner veya diğer organ enfeksiyonları ekarte edildi ise
 - Flukanazol ;
 - 800 mg /gün oral 2 hafta, takibinde 400 mg/gün oral 8 hafta kullanılır.

EACS version 11.0, 2021

Kriptokok menenjit

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

IRIS İçin Öneriler

	Initiation of ART
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
- TB meningitis	ART should be delayed for 4 weeks, but can be initiated within the first 2 weeks in PLWH with TB meningitis and CD4 < 50 (100) cells/ μ L
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)

Tüberküloz menenjitte steroid önerilirken, kriptokok menenjitte önerilmiyor.

EACS version 11.0 2021

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 spektroskopisi 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 + patoloji sonucu önemli. CMV ensefalitinde BOS veya beyin dokusunda CMV PCR tanı için gerekli.



HIV/AIDS

Teşekkürler...