

İmmünsüpresyon ile Fungal ve Paraziter enfeksiyonlar

Dr.ELİF ŞAHİN HORASAN

Sunum Planı

İmmünyüpresif hastalarda

İFi

- ▶ Kandida
- ▶ Aspergillus
- ▶ Mukormikoz
- ▶ Kriptokok
- ▶ P.jirovecii
- ▶ Fusarium

Parazit

- ▶ Toksoplazmoz
- ▶ S.stercoralis

MANTARLARA KARŐI SAVUNMA

Mukozal bariyerler

Dođal immünite

Hücresele immünite

Bağışıklık sisteminin baskılanması

Yoğun bakım
Cerrahi

Kanser
hastaları

Nakil

candida

aspergilus

Kandida infeksiyonları

	İnvaziv Aspergilloz	Zigomikoz	İnvaziv Kandidiyaz	Diğer
Kemik iliği Nakli	43	8	28	15
Solid organ Nakli	18.8	2.3	52.9	19
Hematolojik kanser	33 - 69	-	13.5 - 44	-
Yoğun bakım	11	-	79	10

Kriengkauykiat J et al. Clin Epidemiol. 2011;3:175-91

SOT hastalarında en sık

- ▶ Kan dolaşımı
- ▶ İntraabdominal
- ▶ Üriner sistem

Risk faktörleri

- ▶ Yaş
- ▶ Geniş spektrumlu AB
- ▶ SVK
- ▶ Uzamış nötropeni
- ▶ Uzun süre YB
- ▶ DM
- ▶ KBY ve Diyaliz
- ▶ Parenteral beslenme

SOT-invaziv kandidiyaz diğer risk faktörleri

- ▶ Nakil türü
- ▶ Anastomoz tipi
 - KC naklinde ; Koledokojejunostomi> koledokokoledokostomi
 - Pankreas naklinde; enterik drenaj>sistik drenaj
- ✓ Primer greft yetmezliği
- ✓ Erken cerrahi reeksplorasyon
- ✓ Erken dönem Candida spp. Kolonizasyonu

Pappas et al.Am J Transplant 2009; 9;173-9

Kandidemi

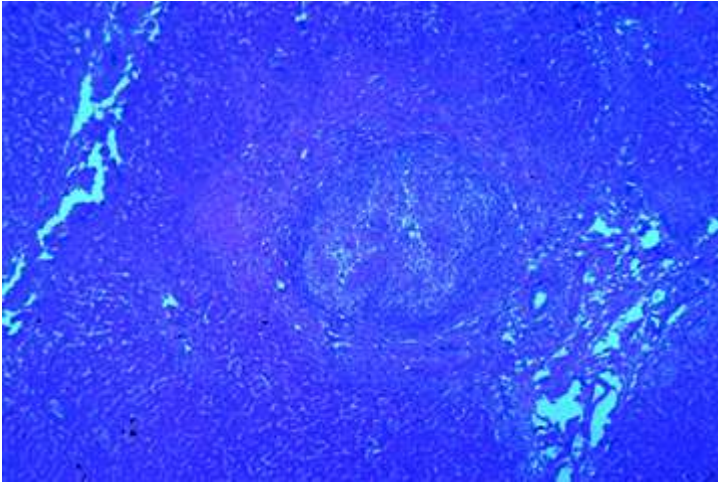
- ▶ SOT hastalarında en yaygın İFİ etkeni
(Kandidemi insidans %3 diğer hastalarda %0.21)
- ▶ Genellikle ilk 3 ay içinde
- ▶ İnce barsak ve KC tx da her dönemde
- ▶ %50 C.albicans (%30 glabrata, %5 Krusei)
- ▶ Sıklık
- ▶ En çok İB, Pankreas, KC, Böbrek, Kalp, AC

Kronik dissemine kandidiyazis (hepatosplenik kandidiyazis)

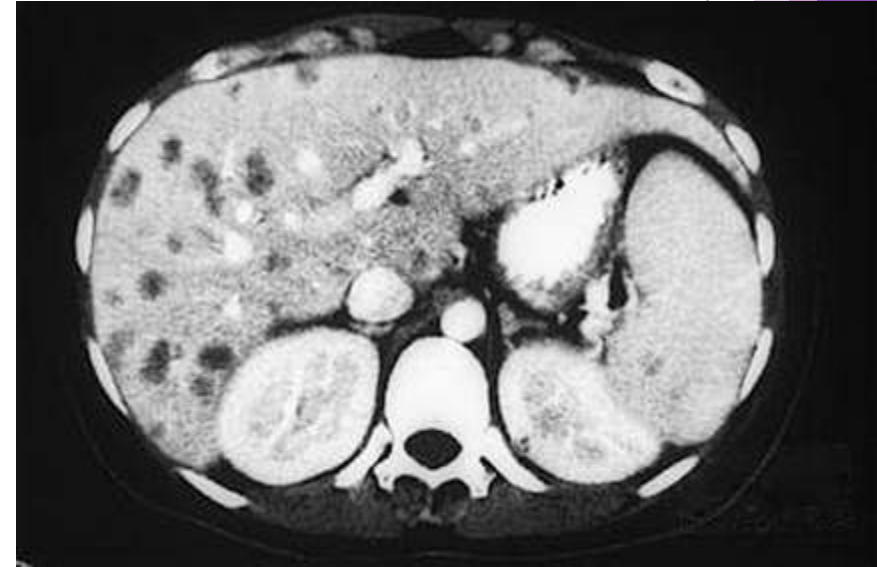
- ▶ Risk faktörleri
 - ▶ ●Akut lösemi
 - ▶ ●Uzamış nötropeni
 - ▶ ●Intravaskular kateter
 - ▶ ●mukozal bariyer hasarı
 - ▶ ●geniş spektrumlu AB

Tanı

- ▶ Biyopsi (trombositopeni)
- ▶ Klinik, Laboratuvar (kan kültürü, %50), görüntüleme (MR, BT den daha duyarlı)
- ▶ 1,3 beta D-glukan, duyarlılık %56, özgüllük %73 (YP; Aspergillus, Candida, PCP)
- ▶ PCR %80,%70



H&E boya ile KC de granülom



KC, dalak ve böbreklerde çok sayıda lezyon

Tedavi

- ▶ Lip-ampho B, 3 to 5 mg/kg IV/gün
- ▶ Ekinokandin (caspofungin 70 mg IV, 50 mg IV ;
- ▶ Micafungin 100 mg IV;
- ▶ Anidulafungin 200 mg IV , 100 mg IV)

Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2016; 62:e1.

Table 4. ECIL-6 recommendations for initial first-line treatment of candidemia.

	Overall population	Hematologic patients
Antifungal therapy		
Micafungin ^a	A I	A II
Anidulafungin	A I	A II ^b
Caspofungin	A I	A II
Liposomal amphotericin B	A I	A II
Amphotericin B lipid complex	B II	B II
Amphotericin B colloidal dispersion	B II	B II
Amphotericin B deoxycholate ^c	C I	C II
Fluconazole ^{d,e}	A I	C III
Voriconazole ^d	A I	B II
Catheter removal^f	A II	B II

^aSee warning box in European label; ^bprovisional grading; ^cclose monitoring for adverse event is required; ^dnot in severely ill unstable patients; ^enot in patients with previous azole exposure; ^fif the catheter cannot be removed, use of an echinocandin or a lipid formulation of amphotericin B is recommended.

Table 5. ECIL-6 recommendations for first-line treatment of candidemia after species identification.

Candida species	Overall population		Hematologic patients	
<i>C. albicans</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Fluconazole ^b	A I	Fluconazole	C III
	Liposomal amphotericin B	A I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	A II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	A II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. glabrata</i>	Echinocandins ^a	A I	Echinocandins	A II
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
<i>C. krusei</i>	Echinocandins ^a	A II	Echinocandins ^a	A III
	Liposomal amphotericin B	B I	Liposomal amphotericin B	B II
	Amphotericin B lipid complex	B II	Amphotericin B lipid complex	B II
	Amphotericin B colloidal dispersion	B II	Amphotericin B colloidal dispersion	B II
	Amphotericin B deoxycholate	C I	Amphotericin B deoxycholate	C II
Oral stepdown	Voriconazole	B I	Voriconazole	C III
<i>C. parapsilosis</i>	Fluconazole	A II	Fluconazole	A III
	Echinocandins ^a	B II	Echinocandins	B III

^aSame grading for anidulafungin, caspofungin, micafungin; ^bnot in severely ill patients; ^cif echinocandin-based regimen introduced before species identification and patient responding clinically and microbiologically (sterile blood cultures at 72 h), continuing use of echinocandin might be considered

SOT- Kandida profilaksisi

Table 3: Risk factors for *Candida* infection and recommended prophylactic strategies

Organ	Risk factors	Antifungal prophylaxis	Duration
Liver	Prolonged or repeat operation	Fluconazole 400 mg/day	Up to 4 weeks or Until resolution of risk factors
	Retransplantation	LFAmB 3-5 mg/kg/day ¹	
	Renal failure		
	Choledocho-jejunostomy		
	<i>Candida</i> colonization		
Small bowel	High transfusion requirement		At least 4 weeks Until healing of anastomosis and absence of rejection
	Graft rejection/dysfunction	Fluconazole 400 mg/day	
	Enhanced immunosuppression	LFAmB 3-5 mg/kg/day ¹	
	Anastomotic disruption		
	Abdominal reoperation		
Pancreas	Multivisceral transplantation		At least 4 weeks
	Enteric drainage	Fluconazole 400 mg/day	
	Vascular thrombosis	LFAmB 3-5 mg/kg/day ¹	
	Postperfusion pancreatitis		

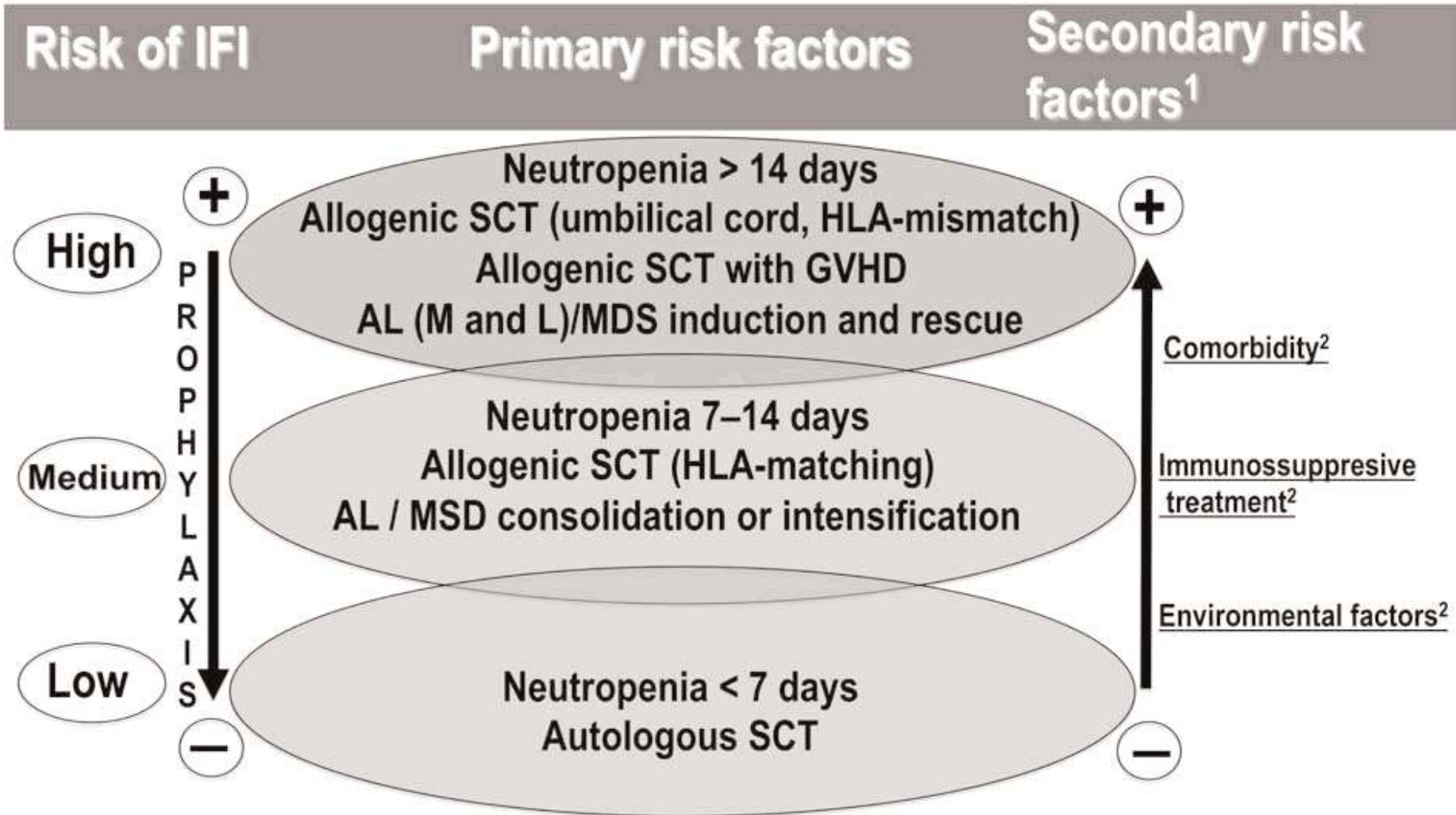
¹If high rates of non-*albicans* spp or risk factors for *Aspergillus*.

Aspergillus Enfeksiyonları

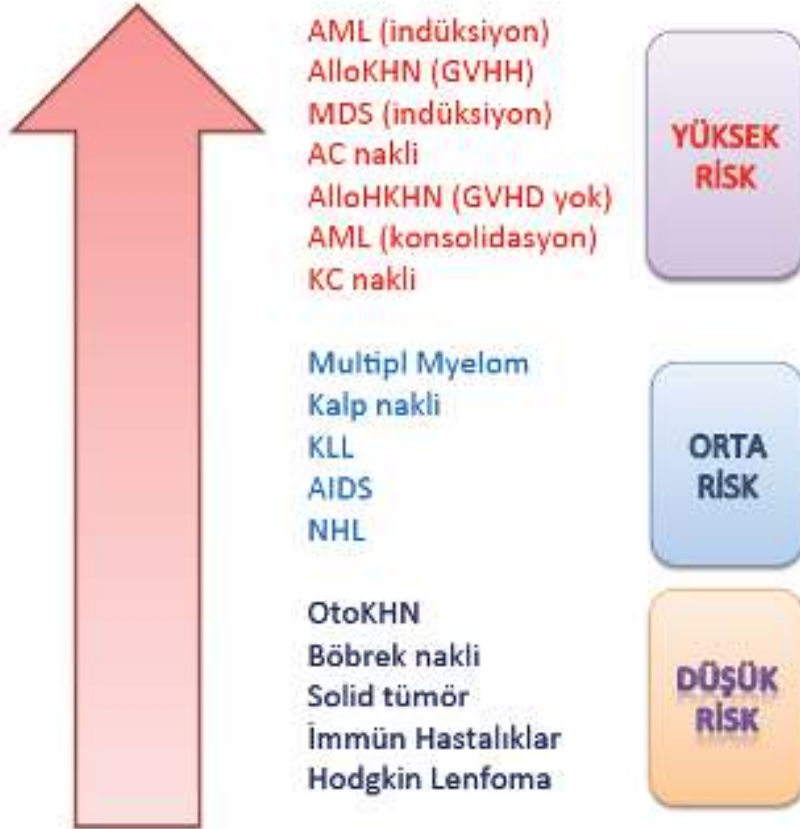
- ▶ Nötropenik hastalarda en sık İPA (%80-90)
- ▶ Mortalite %30-60
- ▶ Erken tedavi mortaliteyi azaltıyor

Böhme A et al. Ann Hematol 2009

RISK FAKTÖRLERİ



Hematolojik malignite ve solid organ transplantasyonlarında invaziv aspergilloz riski



Herbrecht et al, Ann N Y Acad Sci. 2012

HKHN ve İnvazif Fungal infeksiyonlar

İnvazif fungal infeksiyonlar (IFI)

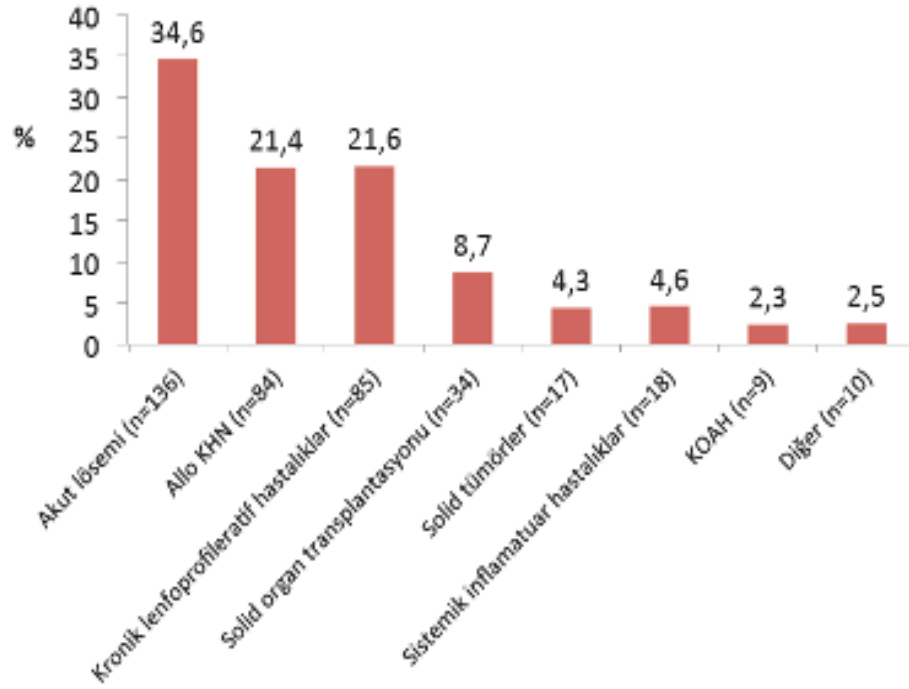
- ▶ İnvazif aspergilloz %43
- ▶ İnvazif kandidiyaz %28
- ▶ Zigomikoz %8

Kontoyiannis DP et al. CID 2010

	SOT	HSCT
Invasive candidiasis	53%	28%
Invasive aspergillosis	19%	43%

The Transplant-Associated Infections Surveillance Network (TRANSNET) -23 transplant centers in the US, prospective study from 2001 to 2006: epidemiology of IFI in both SOTR and HSCT recipients
Clin Infect Dis. 2010, 50:1101-11, Clin Infect Dis. 2010, 50:1091-100.

SAIF Ağı, Fransa, 12 merkez, invaziv aspergillosisde alta yatan hastalıklar (2005-2007)
393 invaziv aspergillosis

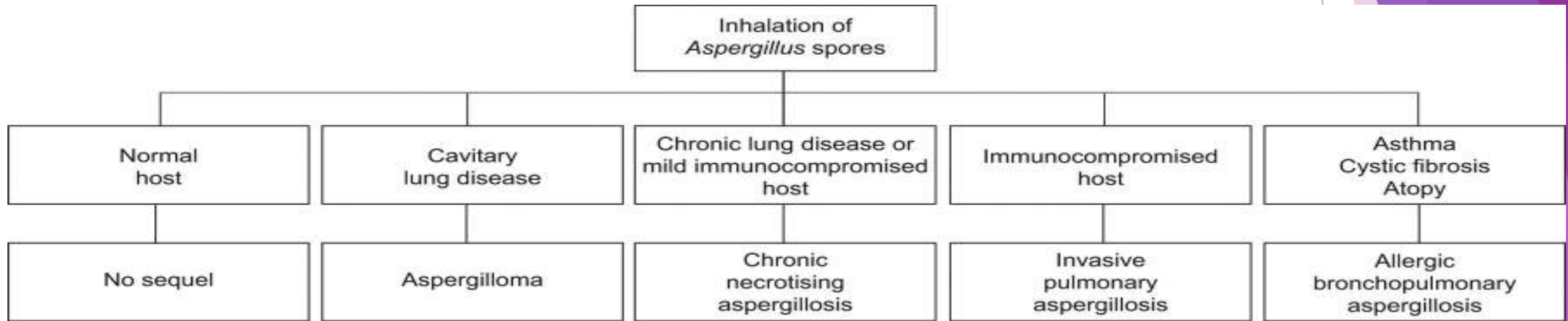


Lortholary O et al. CMI 2011;17:1882

İnvazif Aspergilloz-Mortalite

- ▶ ABD, 23 transplant merkezi
- ▶ 2001-2005 yılları arasında
- ▶ Kanıtlanmış yada yüksek olasılıkla İA
- ▶ 12 haftalık toplam mortalite
- ▶ 317/642 (%49.4)
- ▶ **HKHN (%57.5)**
- ▶ SOT (%34.4) $p < 0.001$

Baddley JW et al. Clin Infect Dis 2010

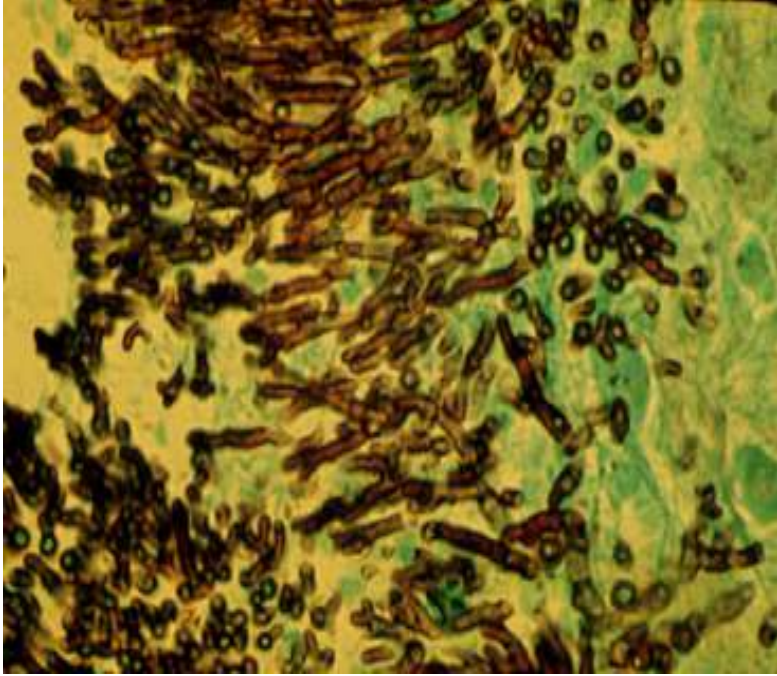


KLİNİK

- Ateş
 - Plöritik ağrı
 - Hemoptizi
-
- Klinik bulgu vermeyebilir !!!!
 - Postmortem tanı!!!

İA tanı

- ▶ İnvaziv aspergillusun kesin tanısı, histopatolojik olarak hifaların doku invazyonunun gösterilmesi ile birlikte Kültürde Aspergillusun üretilmesidir
- ▶ Biyopsi (trombositopeni)
- ▶ Noninvaziv metodlar;
- ▶ Galactomannan ve balgam yada BAL ve kültür
- ▶ Atipik bir üreme yada direnç şüphesi varlığında moleküler yöntemlerle tür identifikasyonu yapılmalıdır
- ▶ ID SA 2016



Histopatolojik görüntü
Scedosporium spp
Fusarium spp,
benzer

Silver stain of lung tissue (x400) shows septate hyphae with acute angle branching characteristic of *Aspergillus fumigatus*.

Galaktomannan

- ▶ Serum ve BAL galactomannan (GM) IA tanısında en uygun marker özellikle bazı hasta gruplarında kullanıldığında
(hematologic malignancy, HSCT) IDSA 2016
- ▶ 50 çalışmanın Metaanalizinde 5660 immunsupressif hastanın 586 kesin yada olası IA tanısında cutoff of 0.5, kullanıldığında

sensitivity %82 , specificity %81

Leeflang MM, Cochrane Database Syst Rev 2015

- ▶ GM ile birlikte PCR erken tanıda sadece GM a göre daha başarılı
- ▶ PCR sonuçlar, diğer tanı testleri ve klinikle birlikte değerlendirilmelidir

Arvenitis M, CID; 2015

IDSA 2016

İPA - Radyoloji

- Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT)
- Düz grafiden daha duyarlı
- FEN'de antibakteriyel tedaviye rağmen ateş devam ediyor ve açıklanamamıyorsa
- En erken radyolojik belirti nodül
- Halo belirtisi(erken dönemde): Etrafı alveolar hemorajiyi temsil eden buzlu-cam opasitesi ile çevrilmiş makronodül
- Hava-hilal belirtisi

Pogano L et al. Blood Reviews 2010
Sherif R et al. Curr Opin Pulm Med 2010

İPA - Radyoloji

- Halo işareti

- İPA için özgül değil

- Zygomycetes

- Fusarium* spp.

- Scedosporium* spp.

- Pseudomonas aeruginosa*

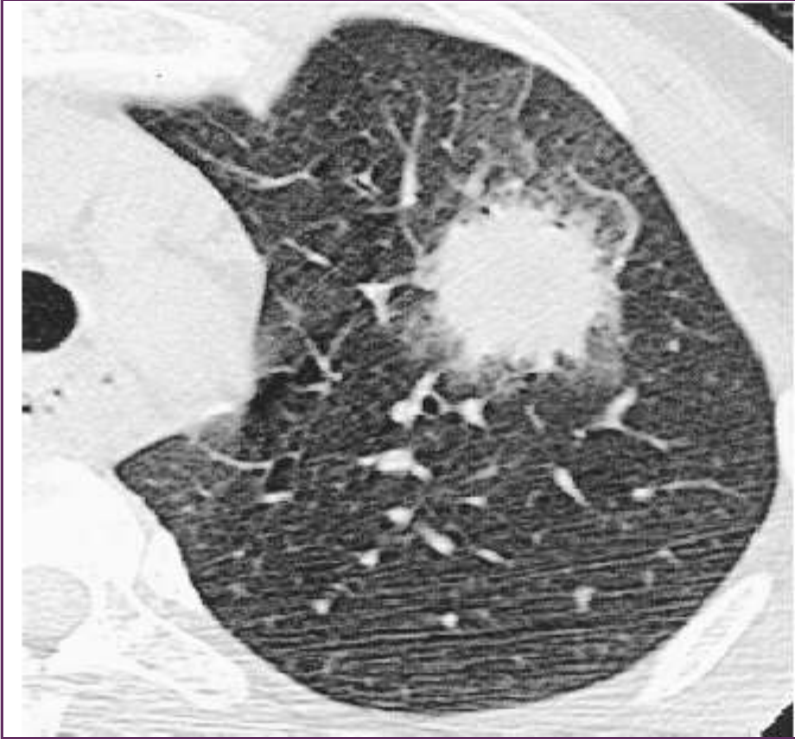
Pogano L et al. Blood Reviews 2010

Sherif R et al. Curr Opin Pulm Med 2010

BT'de Bulguların Seyri

Caillot et al. J Clin Oncol 2001,19:253.

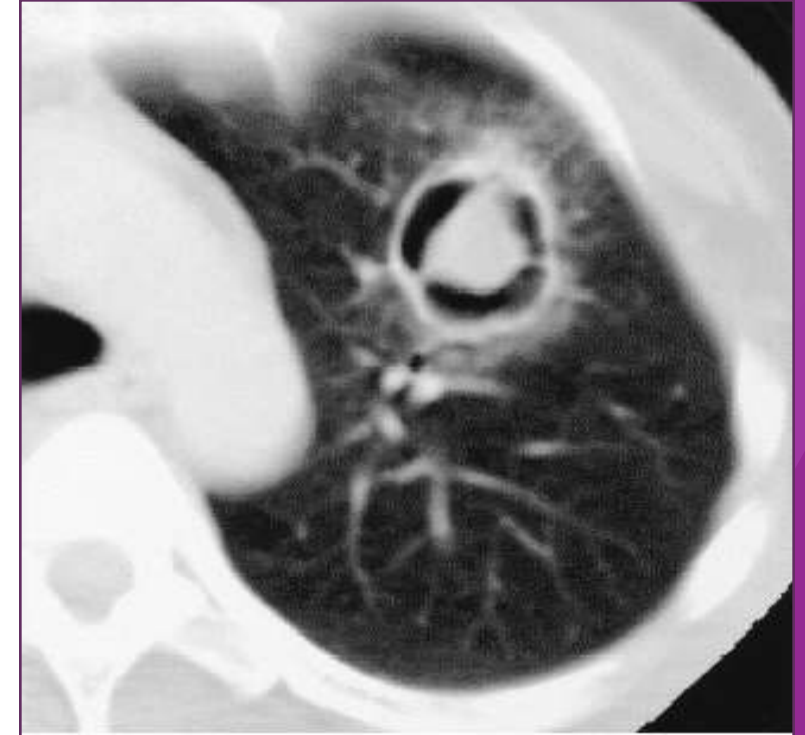
Erkenden BT
Seri BT



Gün 0
Halo



Gün 4
İnfiltr
Halo



Gün 10
Air-crescent

Tanı-EORTC kriterleri



De Pauw Clin Infect D 2008; 46:1813

Tedavi

- ▶ Amprik antifungal tedavi, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen persistan ateşı olan uzamış nütropenili yüksek riskli hastalara önerilmektedir.
 - ▶ en az 6-12 hafta
 - ▶ Klinik-radyolojik düzelme olana kadar
-
- ▶ IDSA 2016

Table 7. ECIL-6 recommendations for first-line treatment of invasive aspergillosis.

	Grade	Comments
Voriconazole ^a	A I	Daily dose: 2x6 mg/kg on day 1 then 2x4 mg/kg (initiation with oral therapy: C III)
Isavuconazole	A I	As effective as voriconazole and better tolerated
Liposomal amphotericin B	B I	Daily dose: 3 mg/kg
Amphotericin B lipid complex	B II	Daily dose: 5 mg/kg
Amphotericin B colloidal dispersion	C I	Not more effective than d-AmB but less nephrotoxic
Caspofungin	C II	
Itraconazole	C III	
Combination voriconazole ^a + anidulafungin	C I	
Other combinations	C III	
Recommendation against use Amphotericin B deoxycholate	A I	Less effective and more toxic

^aMonitoring of serum levels is indicated. In the absence of sufficient data for first-line monotherapy, anidulafungin, micafungin and posaconazole have not been graded.

Table 8. ECIL-6 recommendations for salvage therapy of invasive aspergillosis.

	Grade	Comments
Liposomal amphotericin B	B II	No data on voriconazole failure
Amphotericin B lipid complex	B II	No data on voriconazole failure
Caspofungin	B II	No data on voriconazole failure
Itraconazole	C III	Insufficient data
Posaconazole ^a	B II	No data on voriconazole failure
Voriconazole ^a	B II	If not used in first-line
Combination	B II	Various studies and conflicting results

^aMonitoring of serum levels is indicated, especially if posaconazole oral suspension is used.

Cerrahi tedavi

- ▶ Büyük damara bitişik lezyon
- ▶ Tek lezyon nedeniyle hemoptizi
- ▶ Lokalize ekstrapulmoner lezyon
- ▶ Sinüzit
- ▶ Endokardit
- ▶ Osteomyelit, septik artrit
- ▶ Yanık sonrası yumuşak doku
- ▶ CAPD peritonit gelişimde katater çıkarılması
- ▶ GIS de obstruksiyon varlığında

SOT hastalarında profilaksi

Singh et al.

Table 2: Recommendations for prophylaxis for invasive aspergillosis in solid organ transplant recipients

Organ	Risk factors	Antifungal prophylaxis	Duration
Liver II-2	Retransplantation Renal failure, particularly requiring renal replacement therapy Reoperation involving thoracic or abdominal cavity	Lipid formulation of amphotericin B (3-5 mg/kg/day) OR an echinocandin	Initial hospital stay or for 4 weeks posttransplant
Lung	Presence of one of these risk factors (II-2) Pretransplant <i>Aspergillus</i> colonization Posttransplant <i>Aspergillus</i> colonization within a year of transplant Presence of more than one of these risk factors (II-3,III) Induction with alemtuzumab or Thymoglobulin Single lung transplant <i>Aspergillus</i> colonization following cytomegalovirus infection Rejection and augmented immunosuppression (particularly use of monoclonal antibody posttransplant with <i>Aspergillus</i> colonization) Acquired hypogammaglobulinemia (IgG < 400 mg/dL)	Inhaled amphotericin B 6 mg/q8 or 25 mg/day OR Inhaled Abekcet 50 mg OR Inhaled Ambisome 25mg OR Voriconazole 200 mg bid OR Itraconazole 200 mg bid	Preferably guided by interval airway inspection, respiratory surveillance fungal cultures, and clinical risk factors, Once every 2 days for 2 weeks and then once per week for at least 13 weeks Three times/week for 2 months, followed by weekly administration for 6 months and twice per month afterwards 4 months or longer
Heart II-3	Isolation of <i>Aspergillus</i> species in respiratory tract cultures Reoperation CMV disease Posttransplant hemodialysis Existence of an episode of IA in program 2 months before or after heart transplant	Itraconazole 200 mg bid OR voriconazole 200 mg bid	50-150 days

AST ve ASTS önerileri Am J Transplant 2014

Hematoloji hastalarında profilaksi

ECIL 5 Recommendations

Acute myeloid leukaemia patients undergoing intensive chemotherapy		
Antifungal drug	Grading	Comments
Fluconazole (400 mg q24)	BI	Only recommended if the incidence of mould infections is low. Fluconazole may be part of an integrated care strategy together with a mould-directed diagnostic approach.
Itraconazole oral solution (2.5 mg/kg q12h.)	BI	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. May be limited by drug interactions or patient tolerability. It is recommended to monitor serum drug concentrations.
Posaconazole (oral solution 200 mg q8h or tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1)	AI	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. Given the increased absorption of the tablet, it is likely that need for therapeutic drug monitoring will become restricted to specific populations (e.g. severe mucositis or GvHD).
Voriconazole (200 mg q12h)	BII	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. It is recommended to monitor serum drug concentrations.

Azoles should not be used empirically in case of prior mould-active azole prophylaxis.

Pre-meeting draft, Sept 7, 2015

ECIL 5 Recommendations for allogeneic HSCT recipients

Antifungal prophylaxis*	Pre- engraftment Low risk for moulds	Pre-engraftment High risk for moulds	GvHD
Fluconazole	A-I	A-III - against	A-III against
Itraconazole	B-I	B-I	B-I
Voriconazole	B-I	B-I	B-I
Posaconazole OS/Tablet	B-II	B-II	A-I
Micafungin	B-I	C-I	C-II
Caspofungin /anidulafungin	No data	No data	No data
Liposomal Amphotericin B	C-II	C-II	C-II
Aerosolized amphotericin B plus fluconazole	C-III	B-II	No data

Pre-meeting draft, Sept 7, 2015

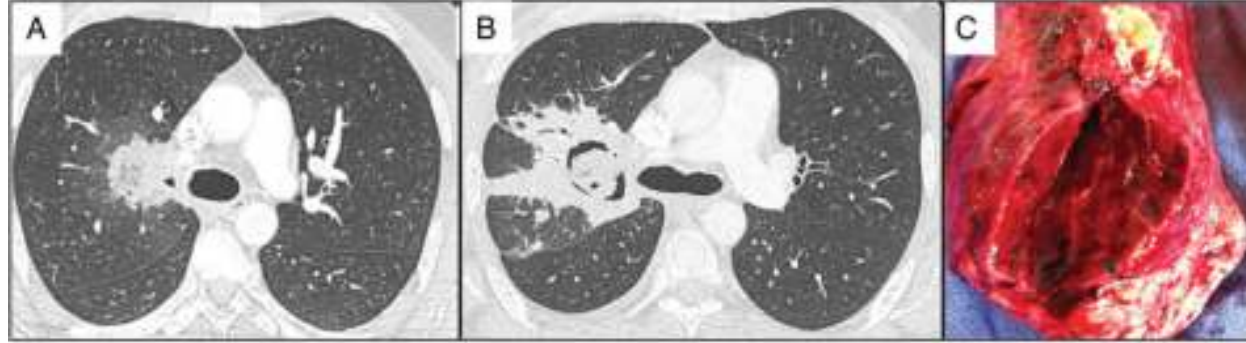
ZİGOMİKÖZ

- ▶ Hematolojik maligniteli hastalarda yapılan otopsi çalışmalarında,
- ▶ *Aspergillus* ve *Candida* enfeksiyonlarından sonra
- ▶ üçüncü sıklıkta görüldüğü bildirilmektedir

- ▶ Paranasal sinüs tutulumu
- ▶ Yumuşak damakta nekroz
- ▶ Vorikanozol profilaksisi altında gelişen fungal infeksiyon
- ▶ Histopatolojik incelemelerde septasız hifa
- ▶ AC BT de 10 dan fazla nodul, plevral efüzyon
- ▶ Diyabet
- ▶ Radyolojik ve klinik bulgular, GM ve Beta D glukon -

Ters halo: Halka veya hilal şeklinde konsolide alanla çevrelenen fokal buzlu cam alanı

Mantar infeksiyonu gelişmesi için risk taşıyan olgularda nodül, halo, kavite varlığı mantar infeksiyonu lehine kabul edilmelidir. Radyolojik bulgular olası mantar türünün tahmin etmede pek yardımcı değildir. Halo-ters halo görünümü mantar türünü tahmin etmede yardımcı ipucu olabilir



From: The Reversed Halo Sign: Pathognomonic Pattern of Pulmonary Mucormycosis in Leukemic Patients With Neutropenia?

Clin Infect Dis. 2013;58(5):672-678. doi:10.1093/cid/cit929

Clin Infect Dis | © The Author 2013. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

Türkiye'den Bildirilen Zigomikoz Olgularının Havuz Analiz Yöntemi ile Değerlendirilmesi

151 hasta ,80'i erkek , yaş ortalaması 45.4 ± 21.4 (yaş aralığı: 0-84) yıldır..

*Tablo I. Zigomikozlu 151 Olguda En Sık Görülen Semptom/Bulgular ve Altta Yatan Hastalıklar**

Semptom ve bulgular	Sayı (%)	Altta yatan hastalıklar	Sayı (%)
Gözde ve yüzde şişlik	95 (63)	Diyabet	74 (49)
		Ketoasidoz	13 (8.6)
Ateş	72 (48)	Hematolojik malignite	60 (39.7)
Nazal obstrüksiyon	60 (40)	Nötropeni	53 (35.1)
Baş ağrısı	58 (38)	Steroid kullanımı	38 (25.1)
Oftalmopleji	48 (32)	Böbrek yetmezliği	16 (10.6)
Pitoz	45 (30)	Aplastik anemi	8 (5.3)
Görme kaybı	39 (26)	Organ nakli	4 (2.6)
Damak nekrozu	38 (25)	Düşük doğum ağırlığı	1 (0.7)
Diğer nörolojik bulgular	37 (25)	Desferoksamin tedavisi	1 (0.7)

*Hastalarda birden fazla semptom ve risk faktörü bulunmaktadır.

Klinik formlar

- ▶ Rinoserebral,
 - ▶ pulmoner,
 - ▶ gastrointestinal,
 - ▶ kutanöz ya da
 - ▶ sistemik
- infeksiyonlara yol açabilirler



Mersin üniversitesi-Mukormikoz

Yaş (ort)	56 ± 12 yıl
Cins (K/E)	➤ 5/9
Klinik Tanı	➤ Rinoorbitaserebral (ROSM) 5 ➤ Rinoorbital 3 ➤ Pulmoner 4 ➤ Kutanöz 2
Altta Yatan Hastalık	➤ DM 5 ➤ Hematolojik Malignite 4
Tanı Konulma Şekli	➤ Histopatoloji 8 ➤ Kültür 6
Cerrahi	➤ 8/14
Mortalite(%)	➤ 5/14

Mikrobiyolojik Tanı

- ▶ Kültürde bu mikroorganizmaların üretilmesinde önemlidir.
- ▶ Bu mikroorganizmalar , *Aspergillus* gibi kf türlerinden dik açılı dallanmaları, septasız hif oluşturmaları ile ayırt edilirler.
- ▶ *Aspergillus* türleri, 45 derecelik açıyla dallanmış ve paralel duvarları hif oluştururlar.

Tedavi

Table 9. ECIL-6 recommendations for first-line therapy of mucormycosis.

	Grade	Comments
Management includes antifungal therapy, surgery and control of underlying conditions	A II	Multidisciplinary approach is required
Antifungal therapy		
Amphotericin B deoxycholate	C II	
Liposomal amphotericin B	B II	Daily dose: 5 mg/kg. Liposomal amphotericin B should be preferred in CNS infection and/or renal failure
Amphotericin B lipid complex	B II	
Amphotericin B colloidal dispersion	C II	
Posaconazole	C III	No data to support its use as first-line treatment. Alternative when amphotericin B formulations are absolutely contraindicated.
Combination therapy	C III	
Control of underlying condition	A II	Includes control of diabetes, hematopoietic growth factor if neutropenia, discontinuation/tapering of steroids, reduction of immunosuppressive therapy
Surgery		
Rhino-orbito-cerebral infection	A II	
Soft tissue infection	A II	
Localized pulmonary lesion	B III	
Disseminated infection	C III	Surgery should be considered on a case by case basis, using a multi-disciplinary approach
Hyperbaric oxygen	C III	
Recommendation against use		
Combination with deferasirox	A II	

CNS: central nervous system.

Fusaryoz

Ağır immunsupressif hastalarda derin ve uzamış nötropenisi olan Hematolojik maligniteli

- ▶ Dissemine infeksiyon
- ▶ Kutanöz lezyonlar
- ▶ Pnömoni
- ▶ Artrit
- ▶ Sinüzit

Olguların %70 inde deri lezyonları mevcut

- ▶ Papül ,nodül, nekrotik lezyonlar
- ▶ Ağrı
- ▶ Hedef lezyon %10
- ▶ %55 olguda tanı deri lezyonlarından

Mortalite, hematolojik hastalarda 30 gün sağkalım %50, 90 gün sağkalım %21



1.

- Çok sayıda kutanöz cilt lezyonları lösemi hastasında.İnfeksiyon paranasal sinüzitle başlayıp, takiben pnömoni ve cilt lezyonları gelişmiş.

Dissemine formda, ağrılı çok sayıda eritamatz papul yada nodul görülebilir.
Ektima gangranezuma benzer central nekroz geliŖebilir

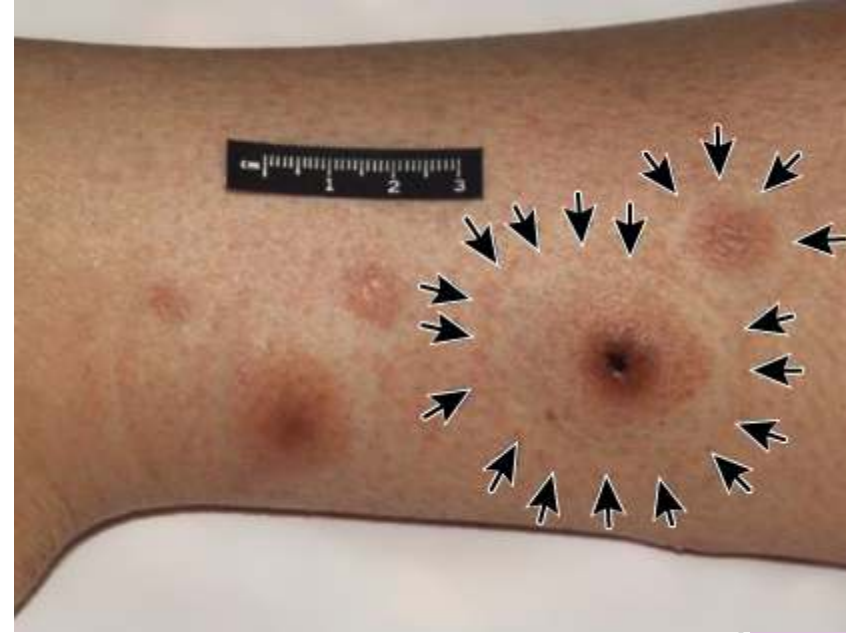


Dissemine fusaryozlu Aplastik Anemili hastada,
central nekrozlu kutanöz nodul

- Hedef lezyonlar;

Papül ya da nodüler lezyonları çevreleyen 1-3 santimetre çapında ince kenarlı eritem

- fuzariyoz olgularının %10'unda saptanmıştır.



- ▶ KİT hastasında gelişen dissemine fuzaryoz olgusunda hedef lezyonlar

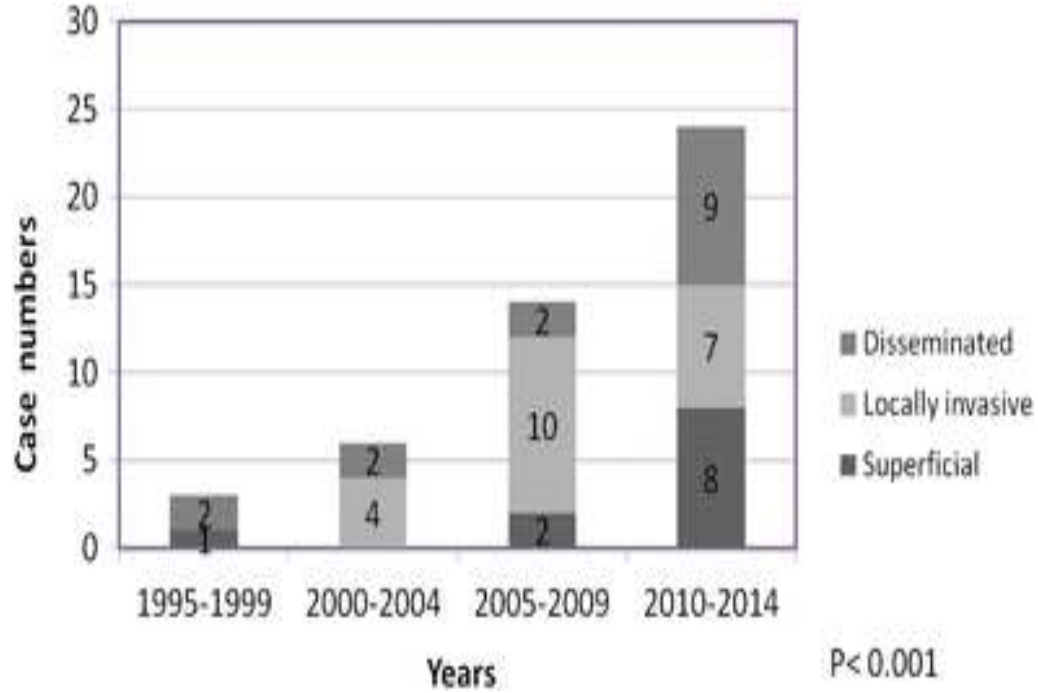
- ▶ **Dissemine form**
- ▶ İmmunsupressif hastalarda en sık görülen form (% 70).
- ▶ Derin(<100 /mm³) ve(>10 gün uzamış nötropenik hastalarda antibiyotiğe dirençli ateş, yaygın cilt lezyonları ve pozitif kan kültüründe küf
- ▶ Mortalite dissemine formda % 60-80

Diğer klinik formlar
Pnömoni, sinuzit,



Alveolar infiltrates in a patient
with *Fusarium* pneumonia.

Türkiye de fuzaryozis



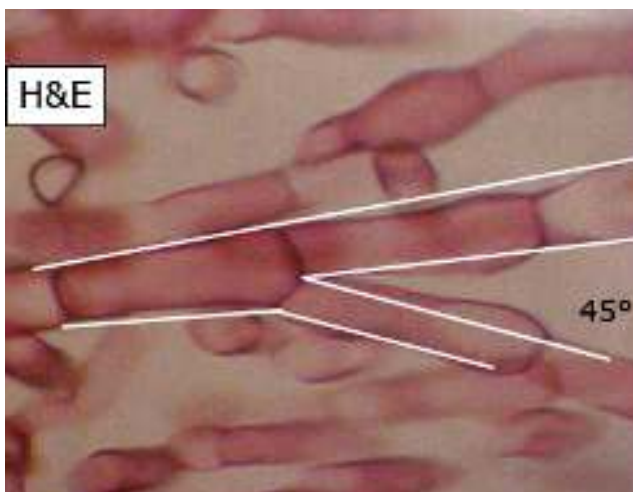
Toplam 47 vaka, 1995-2014, 20 yıllık veri
Bursa

23.4 % superficial,
44.7 % locally invasive
31.9 % disseminated.

Alta yatan hastalık
24 hasta malignite
-19 hematolojik malignite,
- 5 hasta solit tümör,
12 kronik hastalık

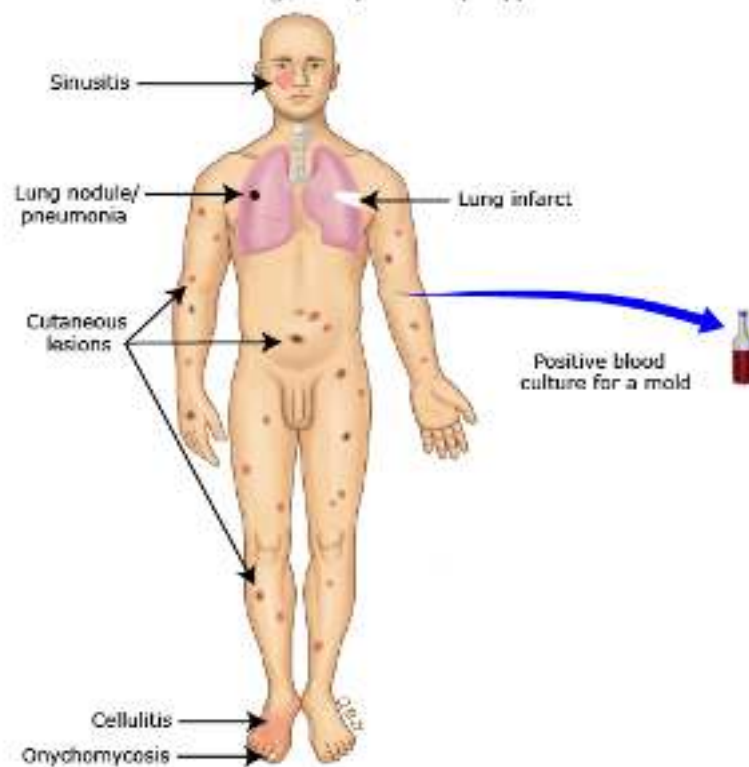
tanı

- ▶ Biyopsi (deri, sinüs..)
- ▶ Kan kültürleri
- ▶ Beta D gluklan +
- ▶ GM -



A hematoxylin and eosin stain of a skin biopsy showing septate hyaline hyphae branching at acute angles of 45°.

- **The host is at risk**
 - Acute leukemia, prolonged (>10 days) and profound (<100cells/mm²) neutropenia
 - Hematopoietic cell transplantation
 - Pre-engraftment: prolonged and profound neutropenia
 - Post-engraftment: graft versus host disease and use of glucocorticoids (patients are not usually neutropenic)
- **The clinical context is compatible with an invasive fungal infection**
 - Antibiotic refractory fever in both neutropenic and nonneutropenic patients
- **Characteristic findings are present (any)**



tedavi

- ▶ Yüksek doz lipAmbB veya Vorikonazol (F. Solani ve F. Verticilloides dışında)
- ▶ Cerrahi debritman (lokalize infe)

Kriptokokoz

- ▶ *Cryptococcus neoformans* , *Cryptococcus gattii*
- ▶ C.neofomans'ın aerosol halde havaya karışmış hücrelerinin solunması ile kazanılır.

Mortalite %30-40



Risk faktörleri

- ▶ ●AIDS
- ▶ ●uzun süreli glukokortikoid tedavi
- ▶ ●Organ transplantasyonu (SOT hastalarında 3.sıklıkta IFI etkeni)
- ▶ ●Malignite
- ▶ ●KC hastalığı
- ▶ ●Sarkoidoz

Klinik

- ▶ SSS, AC, sık ;
- ▶ Deri, Genitoüriner, protatit, göz, iris
- ▶ HIV negatif olgularda, HIV pozitiflere göre akciğer tutulumu daha fazla görülmektedir

Pulmoner kriptokokkoz

- ▶ HIV pozitif hastalarda
- ▶ Pulmoner form daha akut ve şiddetli
- ▶ CD4 100/microL.
- ▶ Ateş (%80-90),
- ▶ Öksürük (%63- 71),
- ▶ Nefes darlığı (%5-50)
- ▶ Baş ağrısı (%41)
- ▶ Bazı hastalarda hipoksi ve ARDS.
AC'den SSS ne yayılım %65-94
- ▶ diğer fırsatçı infeksiyonlara benzer ;

Pneumocystis jirovecii, Mycobacterium avium complex, Mycobacterium tuberculosis, cytomegalovirus, and Histoplasma capsulatum



- ▶ **HIV-negatif**
- ▶ Asemptomatik pnömoni- ARDS
- ▶ Ateş, Göğüs ağrısı, nefes Darlığı, öksürük, hemoptizi
- ▶ Cryptococcal pneumonia ve ARDS genellikle SOT hastalarında sık
- ▶ ARDS mortalite yüksek

- ▶ Kritokokal cilt lezyonları dissemine formda %15
- ▶ papules , purpura, ulser, selülit
- ▶ HIV infekte hastalarda, molluscum contagiosum a benzer papuler lezyonlar

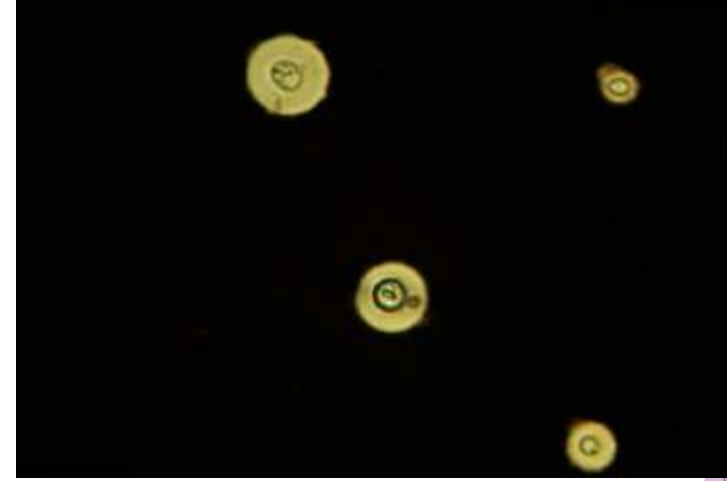


Kriptokokal meningoensefalit

- ▶ En sık semptom ateş, halsizlik, baş ağrısı
- ▶ Ense sertliği, fotofobi, bulantı, hastaların %25-30
- ▶ Nadiren koma
- ▶ Dissemine hastalığı düşündüren semptomlar eşlik edebilir (öksürük, nefes darlığı, cilt bulguları gibi)
- ▶ Görme ve işitme kaybı da bildirilmiştir

Tanı

- ▶ Çini mürekkepi %30-50
- ▶ Kritopkok kapsül antijeni
- ▶ BOS ve serum
- ▶ Duyarlılık %93-100 Özgüllük 93-98
- ▶ ELİSA
- ▶ Kültür (sikloheksimitsiz SDA)
- ▶ 30-35 derece 48-72 saatte üreme
- ▶ BD glukan -, GM çapraz reaksiyon



India ink preparation of cerebrospinal fluid (x400) shows a prominent clear zone around individual yeasts, consistent with the capsule of *Cryptococcus neoformans*. The yeast in the center of the slide is budding

- ▶ BOS
- ▶ Az sayıda mononukleer
- ▶ <50 cells/microL
- ▶ BOS protein hafif yüksek
- ▶ Glu düşük
- ▶ BOS Kültür pozitif hastaların % 25 - 30 BOS bulguları normal
- ▶ Ayırıcı tanı, toxo, tbc,

tedavi

▶ Non-HIV / non-SOT:

- ▶ _Induction - AmbBdeox (0.7-1.0 mg/kg/d i.v.) yada lipoampB (3-4 mg/kg/d i.v.) ile flucytosine (100 mg/kg/d p.o. in 4 divided doses) **for at least 4 weeks.**
- ▶ Consolidation: Fluconazole (400-800 mg/od p.o.) for 8 weeks.
- ▶ İdame: Fluconazole (200 mg OD p.o.) for 6 to 12 months

▶ SOT:

- ▶ Induction - AmpB deo(0.7-1.0 mg/kg/d i.v.) yada lipoampB (3-4 mg/kg/d i.v.) ile flucytosine (100 mg/kg/d p.o. in 4 divided doses) for at least 2 weeks.
- ▶ Consolidation: Fluconazole (400-800 mg/od p.o.) for 8 weeks.
- ▶ İdame: Fluconazole (200400 mg/d p.o.) for 6 to 12 months.

▶ HIV positive:

- ▶ Induction - AmpB deox (0.7-1.0 mg/kg/d i.v.) yada lipoampB (3-4 mg/kg/d i.v.) ile flucytosine (100 mg/kg/d in 4 divided doses p.o.) for at least 2 weeks.
- ▶ Consolidation: Fluconazole (400 mg/d p.o.) for a minimum of 8 weeks.
- ▶ İdame : Fluconazole (200 mg/d) for secondary prophylaxis (**min. 1 year) - CD4 count >100 cell/µl.**

Pneumocystis jiroveci (*P. carinii*)

- ▶ Morfolojik olarak protozonlara benzemesine karşın , bu gün mantar olarak kabul edilmektedir.
- ▶ Klinik %99 AC
- ▶ Kültürde üreme yok
- ▶ Etkili HIV HAART tedavisi ile sıklığı azaldı
- ▶ Mortalite %10-20

- ▶ HIV, CD4 dūřüklüğü en yüksek risk PCP
- ▶ KIT
- ▶ SOT
- ▶ Hematolojik malignite
- ▶ Glukokortikoid kullanımı (≥ 20 mg of prednizolon gün ve bir ay yada fazla)
- ▶ KT ve diğer immunsupressif ajanlar

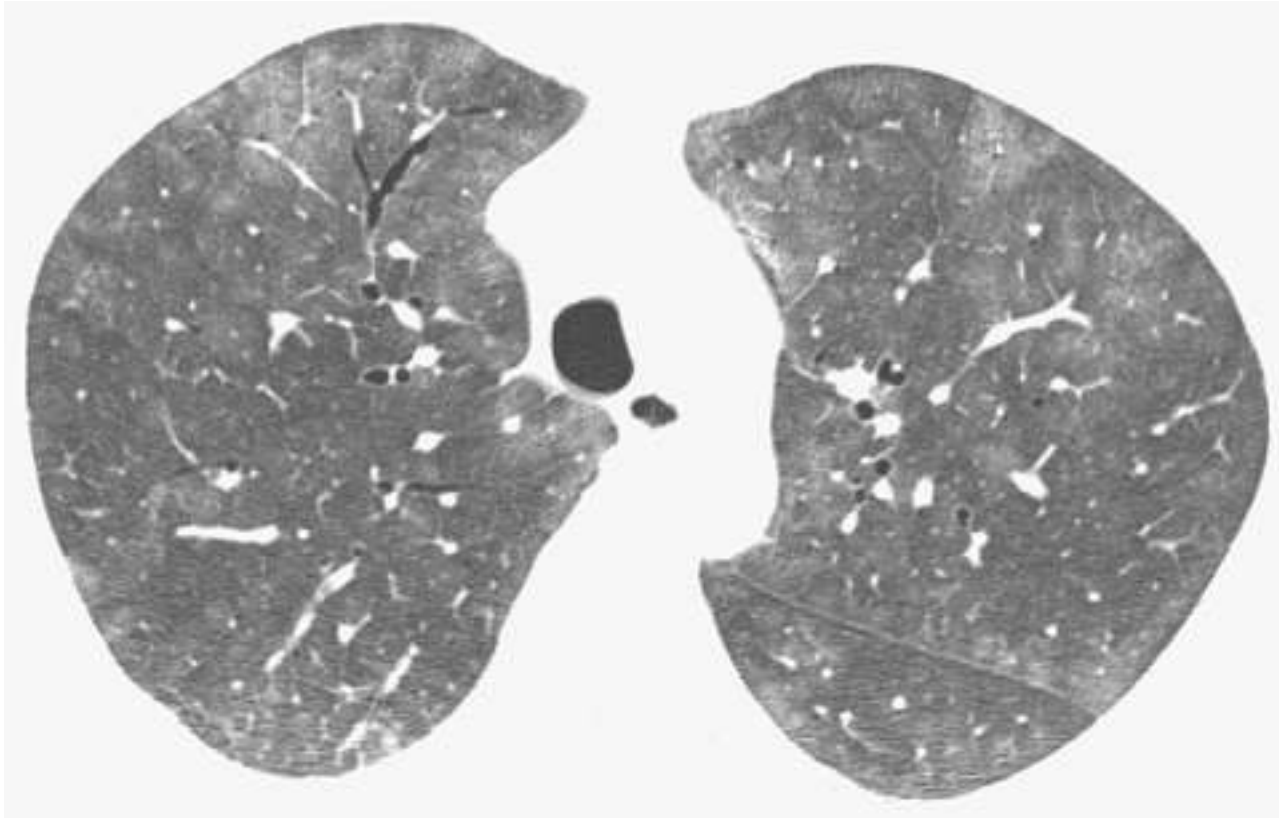
klirik

- ▶ İlerleyici dispne %95
- ▶ Non-produktif öksürük %95
- ▶ Subfebril ateş % 80
- ▶ Grip benzeri tablo
- ▶ İspiratuar ral
- ▶ Solunum seslerinde azalma
- ▶ Hipoksi orta, ağır

IFI epidemiyolojisi ile ilgili Fransa da yapılan bir çalışmada,
2001-2010.

35,876 IFI

- ▶ Kandidemia (43.4%),
- ▶ Pneumocystis jirovecii pneumonia (26.1%), Mortalite %9.5
- ▶ invasive aspergillosis (IA, 23.9%),
- ▶ cryptococcosis (5.2%), and
- ▶ mucormycosis (1.5%).



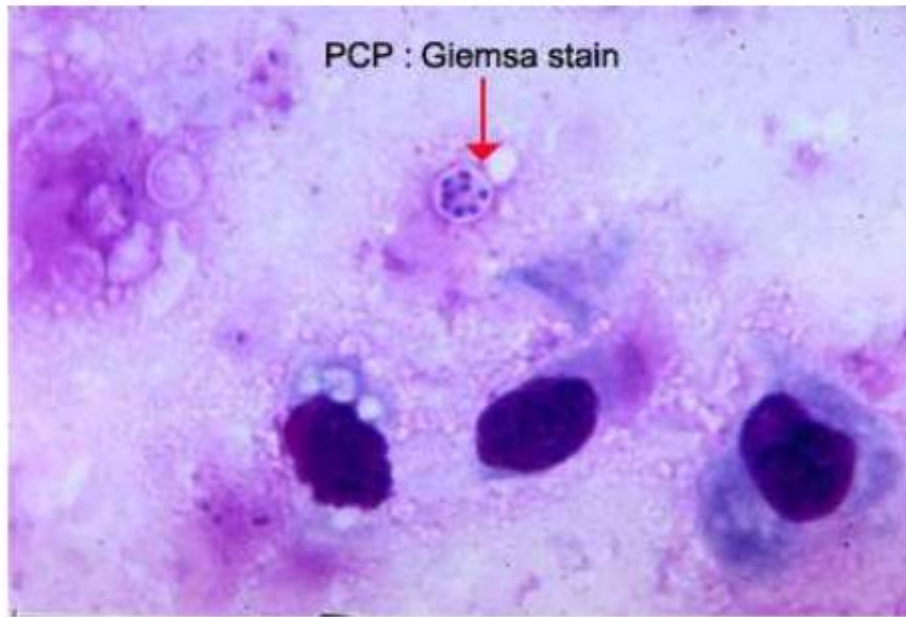
High-resolution computed tomography (CT) image (1-mm collimation) at the level of the aortic arch shows extensive bilateral ground-glass opacities. The findings are a common and characteristic feature of PCP.

tanı

- ▶ Klinik şüpheli riskli hastalarda;
- ▶ Tanıda mikroskopik inceleme önemli yer tutar.
- ▶ Balgam yada BAL
- ▶ Radyolojik olarak bilateral perihilar interstitial infiltrates
- ▶ HRCT daha duyarlı
- ▶ (1-3)- β -D-glucan +

P.jiroveci tanı

GIEMSA STAINING



Tedavi

- ▶ Trimethoprim Sülfametaksazol (TM-SMZ) veya pentamidin izosiyanat tır.
- ▶ HIVnegatif : TMP-SMX: 15 mg TMP /kg/gün p.o. or i.v. in 3 yada 4 /gün, 14 gün
- ▶ HIV pozitif: TMP-SMX: 15 mg TMP /kg/gün p.o. or i.v. in 3 or 4 /gün, 21 gün
- ▶ Profilaksi; cd4 200
- ▶ TMP-SMX fort tb gün yada tmp-smz haftada 3 gün

Toksoplazmoz

- ▶ Toksoplazma infeksiyon prevalansı
- ▶ ABD'de %11
- ▶ Avrupa, Latin Amerika ve Afrika'daki ülkelerde %50-80

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

- ▶ •Türkiye'de seroprevalans değişken (%24-62)
- ▶ HIV pozitif olgularda %52 (en sık SSS infeskyonu)

Aydın OA. Türkiye Parazitoloj Derg 2011;35:65-

- ▶ •Primer infeksiyon asemptomatik
- ▶ •HIV infekte kişilerde latent infeksiyonun reaktivasyonu
- ▶ •*T. gondii seronegatif olanlarda toksoplazmoz nadir*
- ▶ ART kullanımını ile TE azaldı
- ▶ CD4 sayısı 50 hücre/mm³'ün altında olanlar daha riskli

- ▶ **Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, 2015**

Serebral toxoplazmoz

- ▶ Fokal ensefalit
- ▶ En sık görülen klinik form ateş, baş ağrısı, konfüzyon ve motor güçsüzlük
- ▶ •Fokal defisitlere bağlı nöbet, hemiparezi, afazi
- ▶ •Serebral ödeme bağlı konfüzyon, demans, letarji
- ▶ •Bazen fokal olmayan bulgular: Psikiyatrik semptomlar

- ▶ Tedavi edilmezse Hastalık ilerler Nöbet, stupor, koma, hayatı tehdit eden tablo

- ▶ Serebral Toksoplazmoz Kesin Tanısı
 - ▶ • Uygun klinik bulgular
 - ▶ • Görüntüleme yöntemleri ile tek veya çok sayıda kitle lezyonu
 - ▶ • Klinik örnekte mikroorganizmanın saptanması

- ▶ Lomber ponksiyon
- ▶ mononuclear pleocytosis, protein yüksek.
- ▶ BOS'ta *T.gondii* PCR Duyarlılık %96-100, Özgüllük %50

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

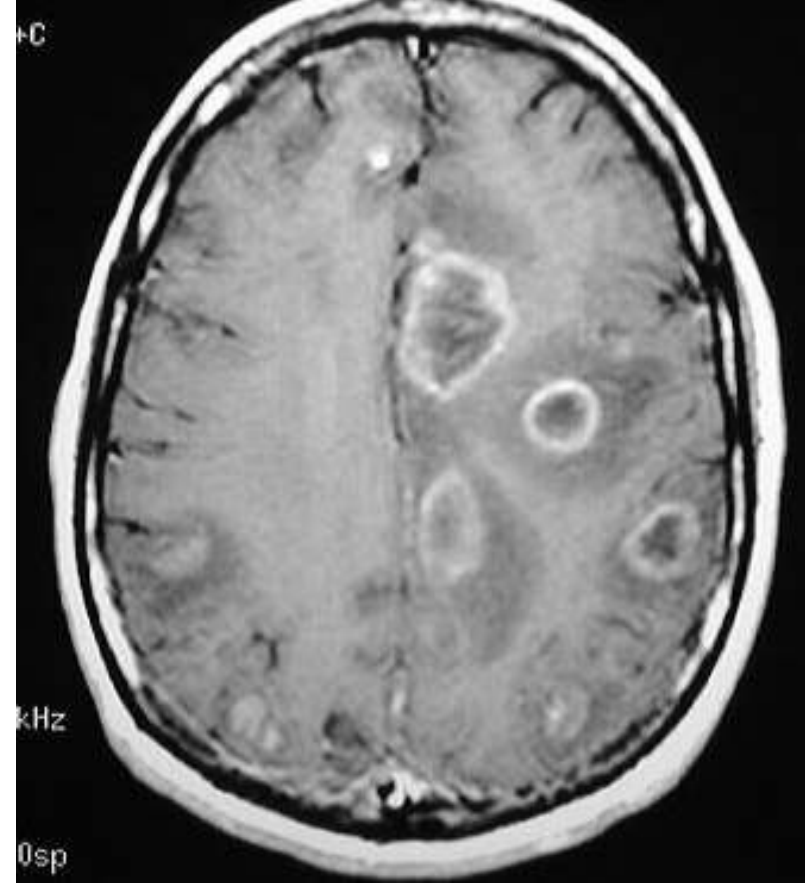
- ▶ Beyaz cevherde bir ya da çoğunlukla birden fazla
- ▶ •Tipik halka şeklinde kontrast tutan,
- ▶ •İzodens ya da hipodens lezyonlar
- ▶ •Sıklıkla eşlik eden ödem görünümü

Uygun klinik bulguları olan hastada

- ▶ •*T. gondii* IgG pozitifliği
- ▶ • MR da tipik bulgular

Büyük olasılıkla tanı koydurur TE

- ▶ BOS PCR spesifite %96-100, sensitivite %50-98)



Tedavi

► İlk Seçenek

- Primetamin 200 mg başlangıç dozu, sonra
- • \leq 60 kg Primetamin 50 mg/gün + sulfadiazin 1000 mg 4x1 + lökoverin 10-25 mg/gün
- • $>$ 60 kg Primetamin 75 mg/gün, sülfadiazin 1500 mg 4x1 + lökoverin 10-25 mg/gün

► Alternatif

- Primetamin-lökoverin + klindamisin 600 mg 4x1
- TMP-SMX (TMP 5 mg/kg, SXT 25 mg/kg) 2x1
- Atovakon 1500 mg 2x1 + primetamin-lökoverin
- Atovakon 1500 mg 2x1 + sülfadiazin
- Atovakon 1500 mg 2x1
- Primetamin-lökoverin + azitromisin 900-1200 mg/gün

Primer profilaksi

CD4<100 : primer; tedaviden sonra sekonder proflaksi

- ▶ İlk Seçenek
- ▶ TMP-SXT fort tb/gün

- ▶ Alternatif

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

3 aydan uzun süre CD4 >200 hücre/mm³ kesilir,

sekonder profilaksi

► Tercih edilen

- Primetamin 25-50 mg/gün + sülfadiazin 2000-4000 mg/gün + lökoverin 10-25 mg/gün

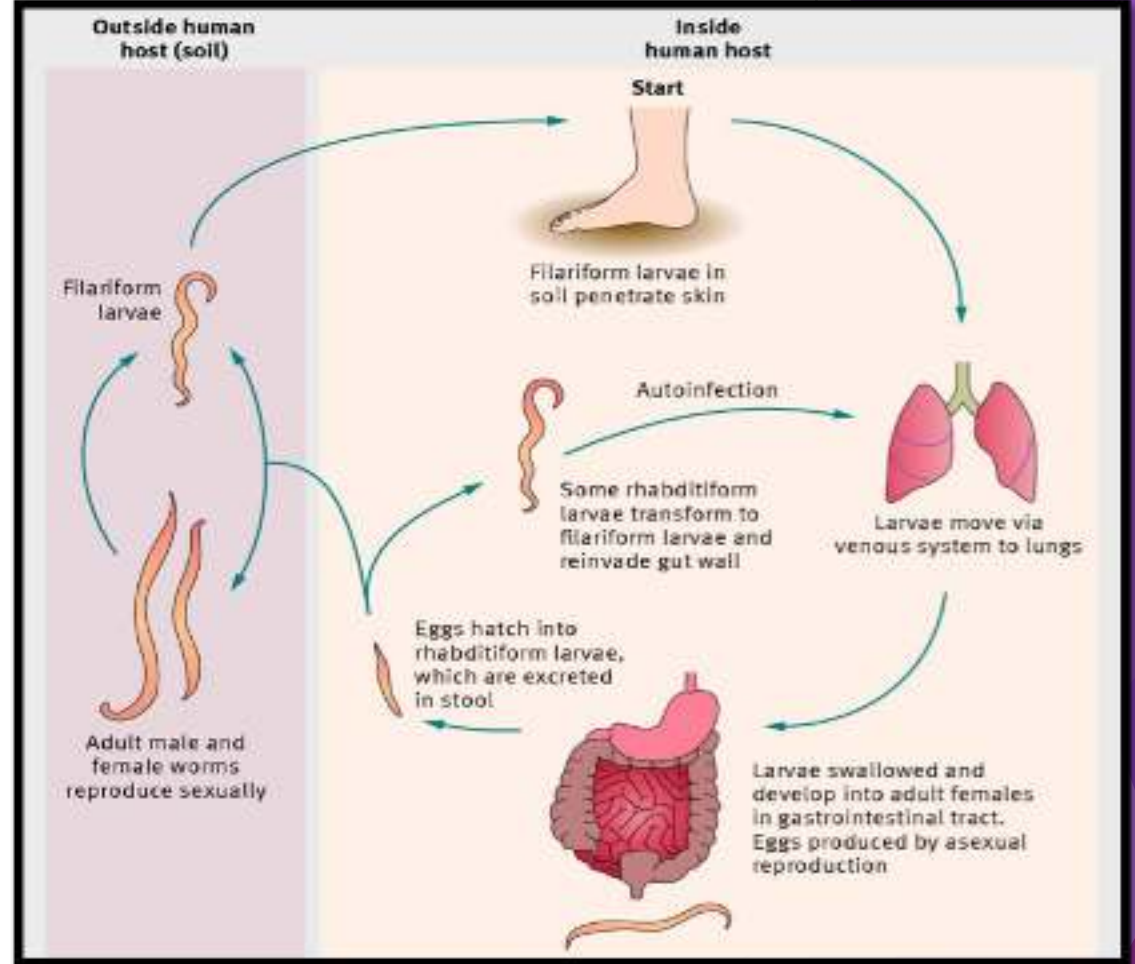
► Alternatif

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

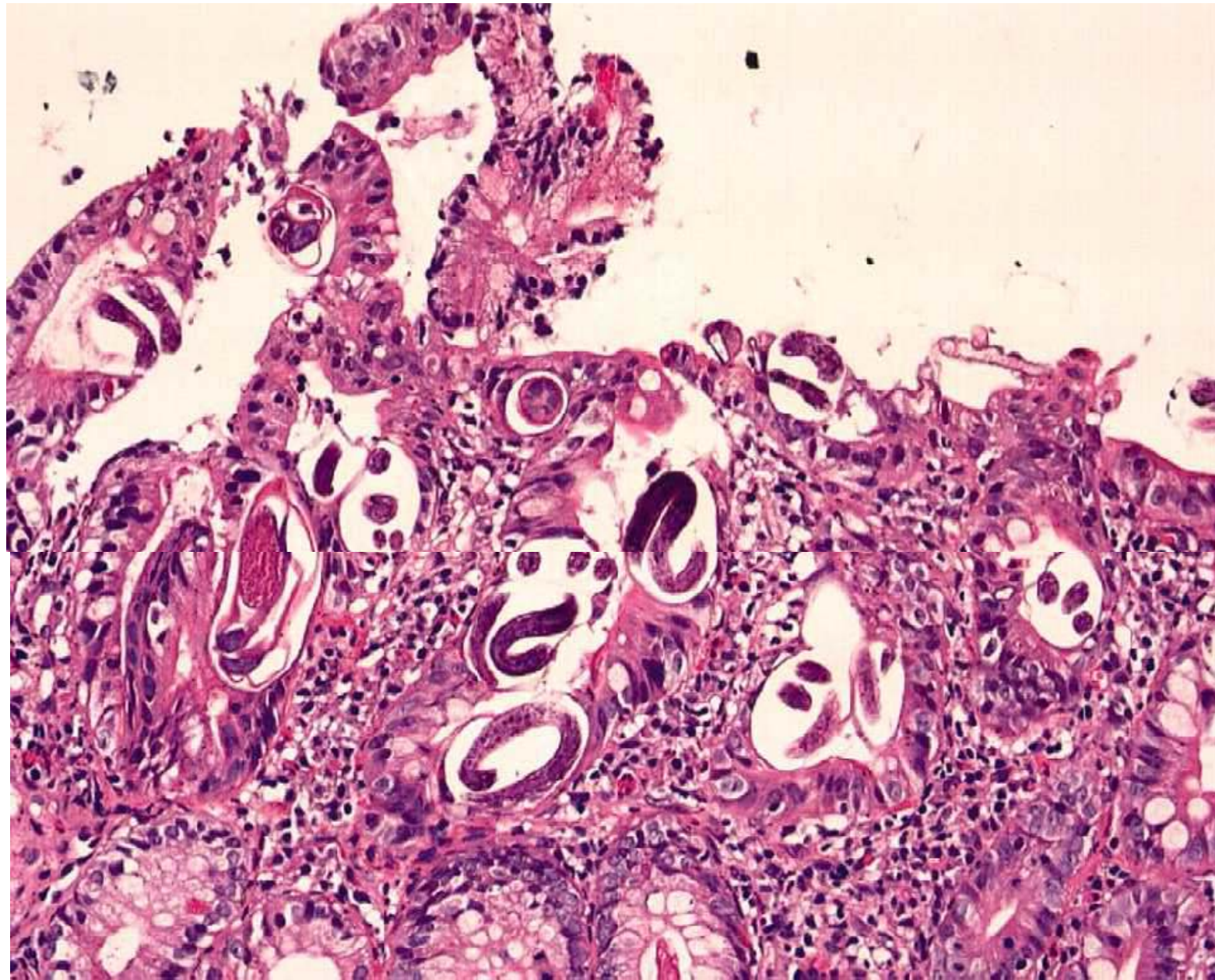
STRONGİLOİDİYAZ

- ▶ *Strongyloides stercoralis*.
- ▶ Tropikal ve subtropikal kırsal bölgelerde endemik
- ▶ Asemptomatik eozinofili - dissemine hastalık
- ▶ Immunosupprime hastalarda *Strongyloides* hyperinfection sendromu riski.
- ▶ SOT alıcıları, epidemiyolojik risk varsa donör kaynaklı infeksiyon

- ▶ *S. stercoralis*, ciltten penetrasyon
- ▶ hematojen -AC
- ▶ GIS
- ▶ *S. stercoralis* konağa yerleştikten sonra
- ▶ otoenfeksiyon ile kronik enfeksiyona
- ▶ Kronik enfeksiyonlu hastalarda
- ▶ genellikle asemptomatik veya
- ▶ cilt,
- ▶ akciğer ve
- ▶ intestinal tutulumla ilgili
- ▶ semptomlar görülebilmektedir.



- ▶ Strongiloidiyaz immün sistemi baskılanmış bireylerde yaygın (dissemine) hastalık şeklinde ölümcül seyredebilir.
- ▶ Barsaklardan dolaşıma geçip diğer organlara yayılır
- ▶ Bu vakalarda ateş, bulantı, kusma, karın ağrısı, karında şişlik, şok, pulmoner ve nörolojik komplikasyonlar ile septisemi gelişebilir.
- ▶ Açıklanamayan eozinofili strongiloidiyaz bulgusu olabilir.



- ▶ Tanı
- ▶ Gaita incelemesi
- ▶ Tedavi
- ▶ Ivermectin
- ▶ Albendazole