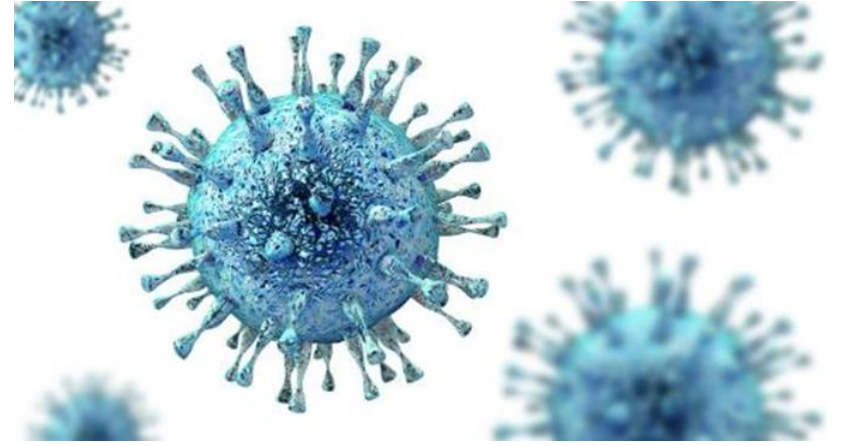


CMV



Panel II - Koenfeksiyonlar HIV AIDS Kongresi 2018

16.11.2018, Antalya

Doç. Dr. Çiğdem ATAMAN HATİPOĞLU

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği



Sunum Planı

- CMV, genel bilgiler, risk faktörleri
- Klinik
- Tanı
- Tedavi

CMV

- Herpes virüs ailesinden çift sarmal DNA virusu
- İleri derecede immünsüprese HIV ile enfekte hastalarda yaygın ya da lokalize organ hastalığı
- Hastaların çoğu daha önce CMV ile enfekte olan seropozitif kişiler

Latent
enfeksiyonun
re-aktivasyonu

veya

Yeni suş ile
re-enfeksiyon

Risk faktörleri

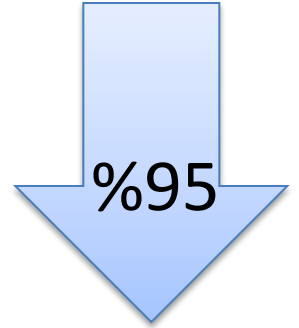
- İlerlemiş immünsupresyon, CD4 sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalar
 - ART almayan hastalar
 - ART başarısız olan hastalar

Jabs DA. Am J Ophthalmol 2002
Arribas JR. Ann Intern Med 1996

- Diğer risk faktörleri
 - Fırsatçı enfeksiyonlar
 - Yüksek düzeyde CMV viremisi (PCR)
 - HIV RNA düzeyinin yüksek olması (>100.000 kopya/mL)

- Etkili ART öncesi AIDS hastalarında CMV retiniti oranı %30

- ✓ ART ile yeni CMV uç organ hastalığı oranı %95 azaldı
- ✓ Önceden CMV retiniti tanısı olan hastalarda ART ile rekürrens oranı da azaldı



- ★ İmmüsupresyonu düzelen (CD4 sayısı >100 hücre/mm³), CMV tedavisi kesilen hastalarda da relaps görülebilir !!!
 - CD4 sayısı 1250 hücre/mm³ olan hastada relaps

JABS DA. Ophthalmology 2004

- CMV tedavisi kesildikten sonra da oftalmolojik takibe düzenli olarak devam edilmeli

Ocular Manifestations of Human Immunodeficiency Virus Infection at a Tertiary Referral Center in Taiwan.

Tsen CL¹, Chen YS^{2,3}, Wu KS^{2,3}, Tsai HC^{2,3}, Chen YH¹, Lee YY¹, Sheu SJ^{1,3}.

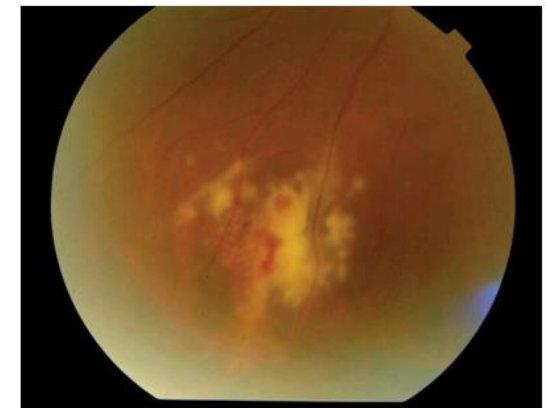
⊕ Author information

Abstract

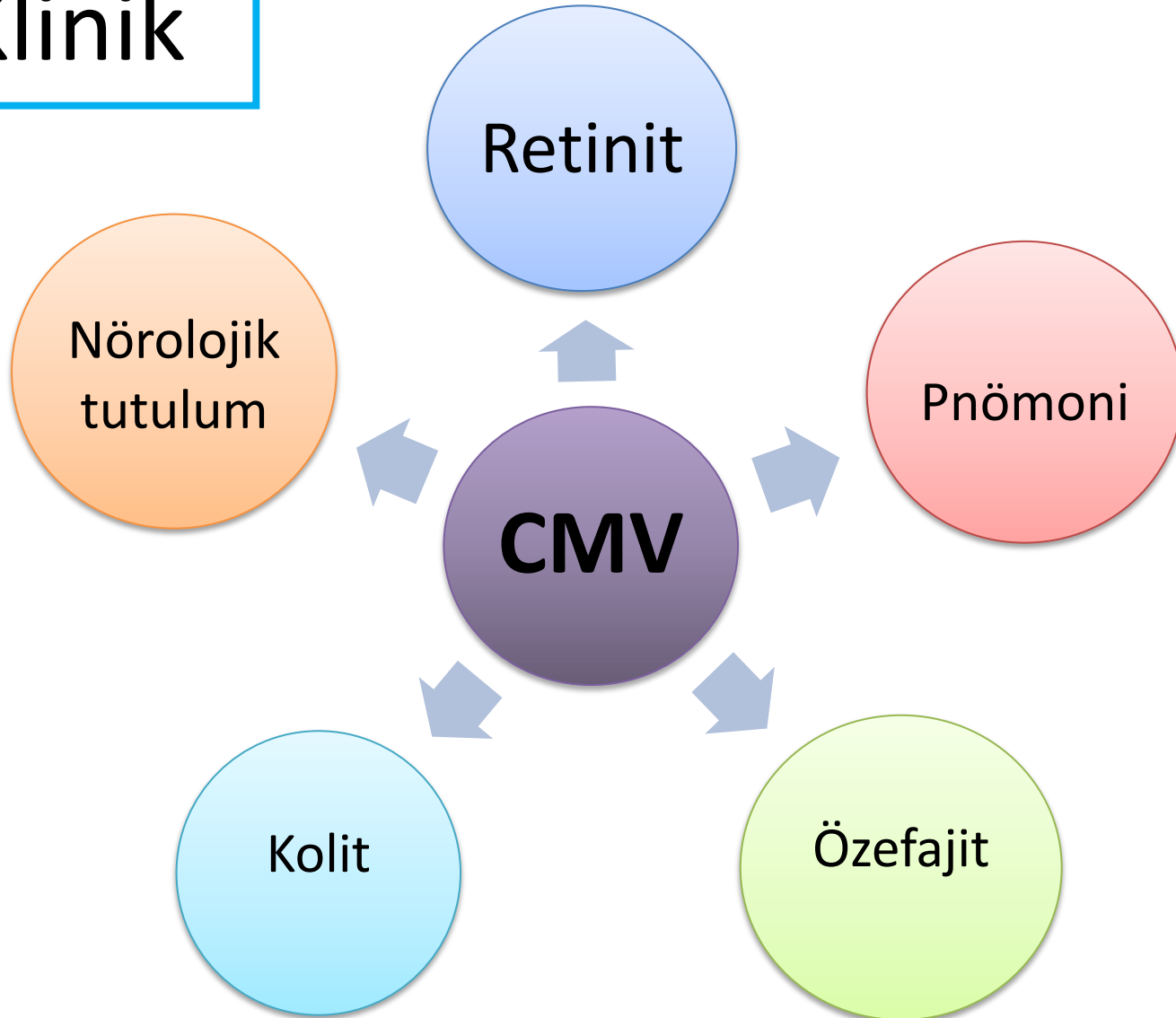
PURPOSE: To investigate the prevalence and characteristics of ocular manifestations of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) in patients treated at a tertiary referral center in Taiwan during a time of highly active antiretroviral therapy (HAART) Materials and Methods: A retrospective cohort study in Taiwan was performed between January 2006 and July 2016. Ocular examination and systemic information were recorded from the HIV-infected patients.

RESULTS: 1242 patients with HIV/AIDS were identified. Ninety patients had ophthalmic records, and HIV-related ocular manifestations were reported in 57 patients. The most prevalent ocular manifestations were cytomegalovirus (CMV) retinitis, ocular syphilis, and HIV mi
CO
ma
thr
manif
for detecting HIV-related ocular
gnosis and prompt treatment of sight-

- 1242 HIV ile enfekte hastanın 57'sinde oküler tutulum (%4)
- Oküler tutulum olanlarda CD4 sayısı daha düşük
- Oküler tutulum olanların 28'inde **CMV retiniti (%49)**



Klinik



CMV ve kardiyovasküler hastalık

- CMV enfeksiyonu HIV ile ilişkili aterosklerozun patogeneğinde de rol oynar

Parinello CM, J Infect Dis 2012

Sacre K, AIDS 2012

- HIV ile enfekte hastalardaki kardiyovasküler hastalıklarda CMV koenfeksiyonunun rolü olabilir. Koroner arter kalsiyum ve intima media kalınlığındaki artış CMV IgG seviyesi ile ilişkili

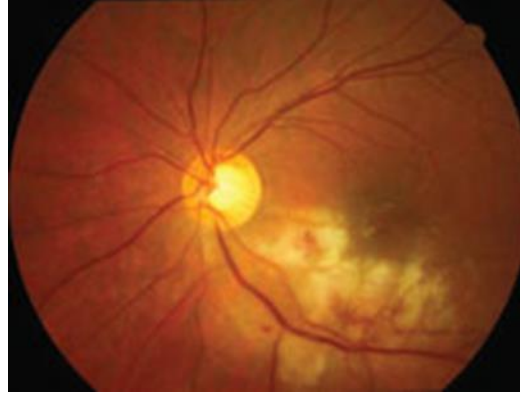
Knudsen A, HIV Med 2018

CMV retinitisi

- HIV enfekte hastalarda CMV'ye bağlı en sık görölen uç organ hastalığı
- 2/3 oranda tek taraflı
- Tedavi almayan veya tedaviye yanıt olmayan hastalarda ilerleyerek bilateral hale gelir

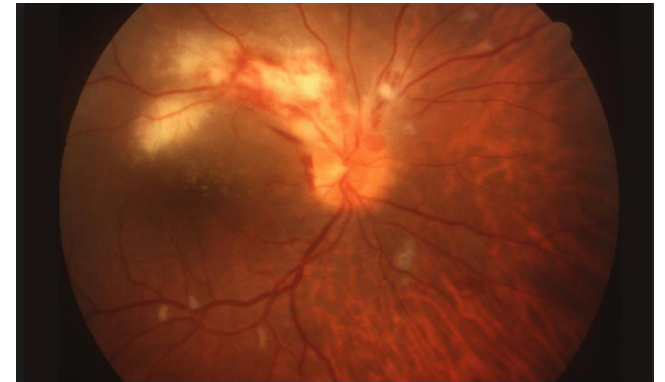
Jabs DA, Ophthalmology 2004

CMV retinititi



- Tüm katları tutan nekrotizan retinit
- Karakteristik lezyonlar
 - Kabarık sarı-beyaz renkte retinal lezyonlar
 - İntraretinal hemoraji eşlik edebilir

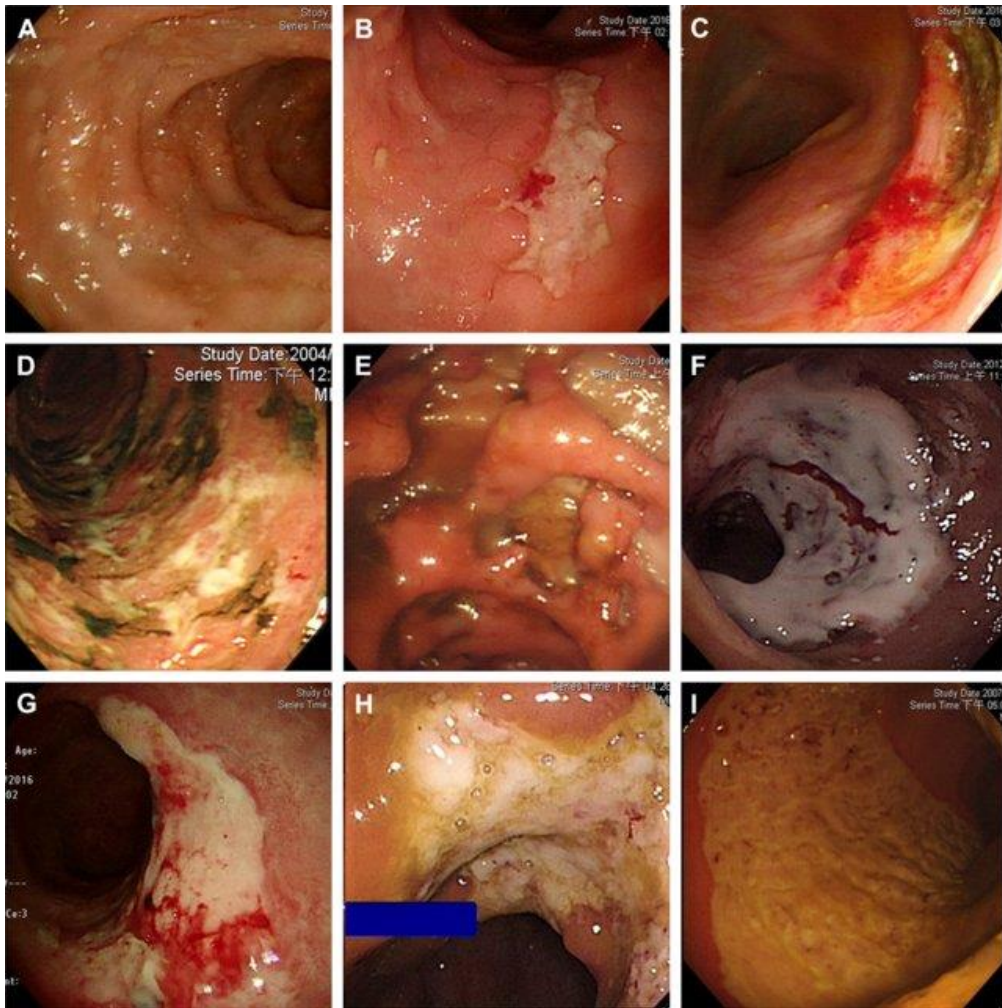
- **Bulanık görme, göz önünde uçuşma** olması gibi akut görme bozuklukları gelişirse ve özellikle tek taraflı belirtiler olursa derhal oftalmolojik değerlendirme yapılmalı
- Gözde ağrı, yanma, gözyaşında artma ve konjonktivada iritasyon genelde görülmez
- Ateş, kilo kaybı gibi sistemik semptomlar görülebilir



CMV koliti



- AIDS ve CMV uç organ hastalığı hastaların %5-10'unda kolit
- Kilo kaybı, iştahsızlık, karın ağrısı, diyare, halsizlik
- Kolonda ve özellikle çekumda perforasyon ve akut karın tablosu
- Kanama ve perforasyon hayatı tehdit edici olabilir
- Ateş görülebilir
- CT'de kolonda kalınlaşma

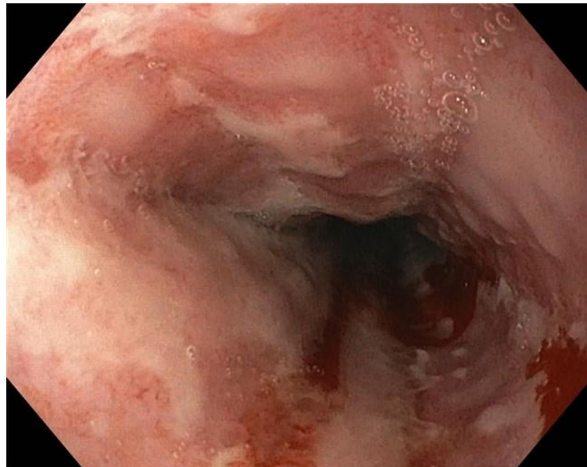


Bağırsak mukozası aktif görümlü, belirgin şekilde hassas, kızarıklık ve ödemli, bağırsak mukozasında beyaz membranlar bulunan ülser alanlar

Figure 1 The ulcers of CMV colitis in patients without IBD. Note: (A) Well-demarcated small ulcer, (B) longitudinal ulcer, (C) semi-lunate ulcer, (D) irregular ulcer, (E) deep ulcer (including punch-out ulcer), (F-H) ulcer coated with white membrane, and (I) segmental mucosal defect. Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; IBD, inflammatory bowel disease.

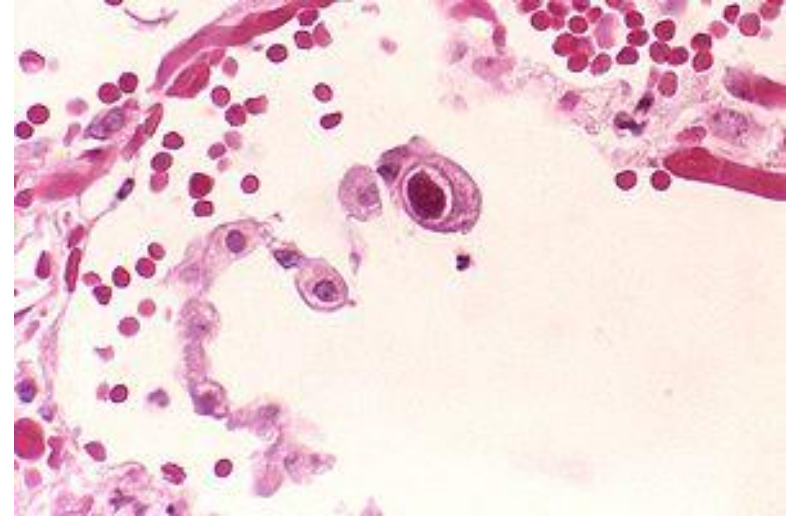
CMV özefajiti

- CMV enfeksiyonu olan HIV ile enfekte bireylerin küçük bir bölümünde ortaya çıkar
- Yutma sırasında ağrı, bulantı, epigastrik veya retrosternal rahatsızlık
- Ateş görülebilir

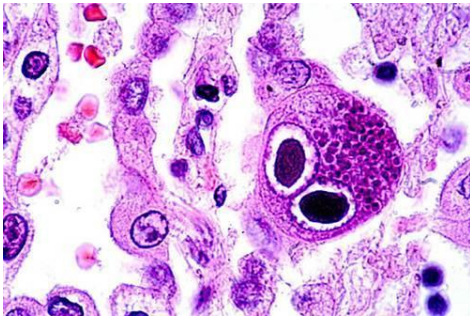


CMV pn6monisi

- Nadirdir
- Ateş, 6ks6r6k ve dispne
- Diff6z pulmoner interstisyel infiltratlar
- Bronkoalveolar lavaj yapılan hastalarda CMV sıklıkla saptanabilir ancak 6oğunlukla enfeksiyona yol a6an ger6ek etken değildir

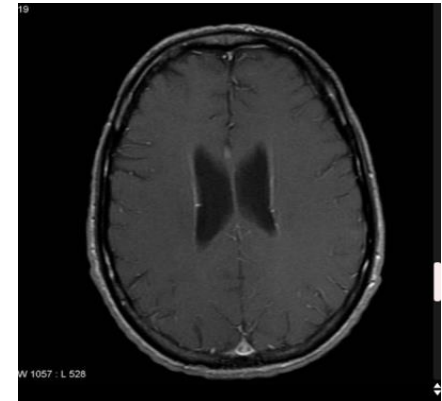
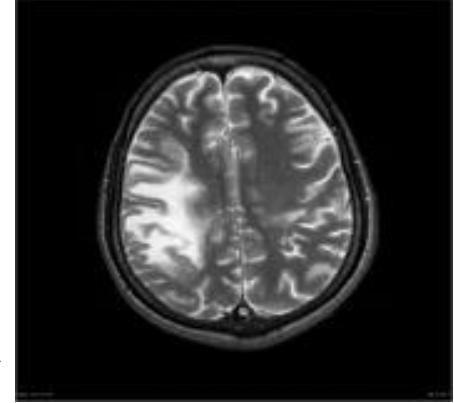


Bir akcięer sitomegalovir6s enfeksiyonundan elde edilmiř histopatolojik 6rneęin mikroskopisi. Ortada, enfekte bir pn6mosit, 6ekirdeęin i6inde tipik inkl6zyon cisimcięi



CMV nörolojik tutulum

- Demans
 - CMV ensefalitine bağlı
 - Letarji, konfüzyon, ateş
 - BOS'ta lenfositik pleositoz, normal/düşük glukoz, normal/artmış protein
- Ventriküloensefalit
 - Akut başlangıçlı fokal nörolojik bulgular, kranial sinir tutulumları, nistagmus
 - Hızla ölüme ilerler
 - CT ve MR'da periventriküler tutulum



CMV nörolojik tutulum

- Poliradikülomyelopati
 - Guillian Barre sendromuna benzer tablo: Üriner retansiyon, bacaklarda bilateral ve giderek ilerleyen güçsüzlük
 - Semptomlar birkaç haftada ilerler, barsak ve mesane kontrolü kaybolur, gevşek parapleji
 - Spastik myelopati ve sakral parestezi BOS'da nötrofilik pleositoz (100-200 nötrofil/mm³), glukoz düşük, protein artmış

Tanı

- CMV'ye bağlı uç organ hastalığında viremi genellikle bulunur
 - PCR
 - Antijen testleri
 - Kültür ile saptanabilir
- Ancak CD4 sayısı düşük olan hastalarda uç organ hastalığı olmadan da viremi saptabilir.



Dodt KK, AIDS 1997

Arribas JR, J Infect Dis 1995


Deayton JR, Lancet 2004

Tanı

- CMV uç organ hastalığı tanısında kültür, PCR veya antijen saptama testleri önerilmez



Pozitif prediktif değeri düşük

- CMV PCR pozitif  kötü prognoz ve mortalite riskinde artış

Deayton JR, Lancet 2004

Whol DA, JAIDS 2005

- Serumda PCR'ın negatif olması CMV uç organ hastalığı tanısını ekarte ettirmez

DHHS 2018

Tanı

- Serumda CMV IgG çoğunlukla pozitif
- CMV IgG'nin negatif olması hastalık nedeninin CMV olmadığını gösterir
- Ancak **CMV antikorlarının varlığı tanı koydurucu değil**

DHHS 2018

- Kanda CMV'ye spesifik bir fosfoprotein olan **pp65**'e karşı gelişen antikorların saptanması tanıda yararlı olabilir

HIV Book 2015-16

CMV retinit - tanı

- ✓ Oftalmolojik muayenede karakteristik retinal değişikliklerin görülmesi (PPV %95)
ve
- ✓ Tedaviye yanıt olması
- Nadiren tanısı ile ilgili sıkıntı yaşanan olgularda aköz veya vitröz örneklerde CMV ve diğer etkenlere (özellikle HSV, VZV, toksoplazma) yönelik PCR tanıda yardımcı olabilir

Tanı

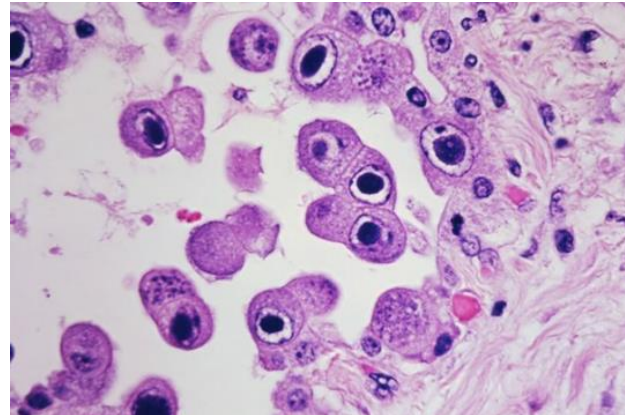
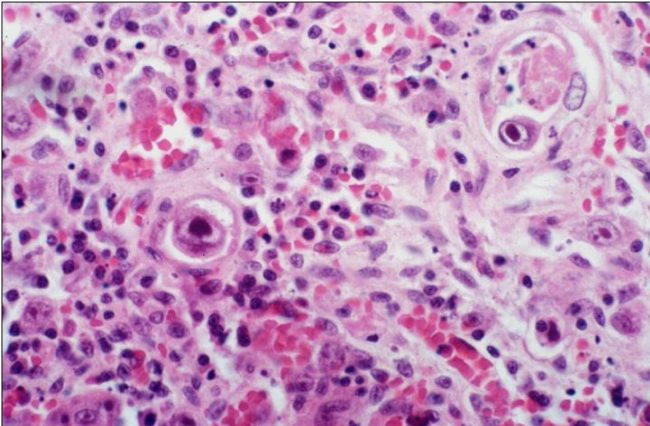
- CMV retinitli hastalar
 - %80'inde vitreusta CMV DNA pozitif
 - %70'inde kanda CMV DNA pozitif
- Ancak PCR standardize değil

CMV koliti ve özefajiti - tanı

- CMV koliti, CMV özefajiti
 - Endoskopik muayenede mukozal ülserasyonların gösterilmesi
 - Histopatolojik olarak karakteristik intranükleer ve intrastoplazmik inklüzyon cisimciklerinin gösterilmesi

Laine L, Acquire Immune Defic Syndr 1992

Dieterich DT, Acquire Immune Defic Syndr 1991



CMV koliti ve özefajiti - tanı

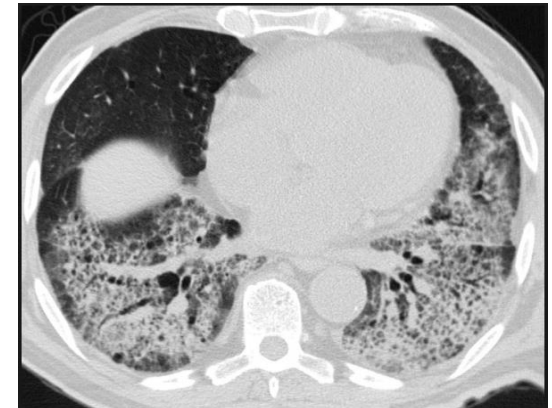
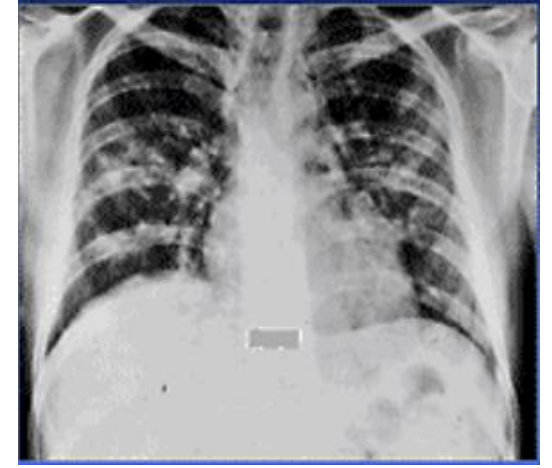
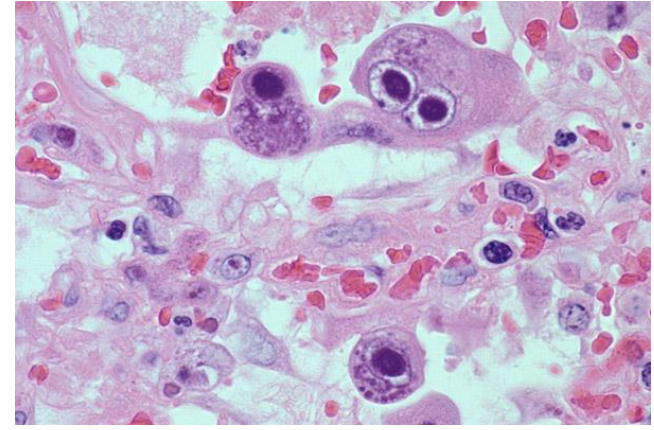
- Histopatolojik bulguları olmayan hastalarda kolon ve özefagustan fırçalama yöntemi ile alınan hücrelerden veya biyopsi materyalinden yapılan CMV kültürü
 - CMV koliti ve özefajiti tanısı için yeterli değil
- CD4 sayısı düşük olan hastaların önemli bir kısmında klinik hastalık olmadığı halde pozitif kültür olabilir

Deayton JR, Lancet 2004

CMV pn6monisi - tanı

Tanısı zor

- ✓ Diffüz pulmoner interstisyel infiltratlar, ateş, 6ks6r6k ve dispne gibi klinik ve radyolojik bulguların varlığı
- ✓ Akciđer dokusunda veya sitolojide CMV inkl6zyon cisimciklerinin saptanması ve
- ✓ Pn6moniye neden olabilecek diğer patojenlerin saptanmaması



CMV nörolojik hastalığı - tanı

- Klinik bulgular ile birlikte BOS'da veya beyin dokusunda CMV varlığının gösterilmesi (sıklıkla **PCR** ile)



Hastalığı önlemek

CMV uç organ hastalığını önlemenin en iyi yolu
CD4 sayısı >100 hücre/mm³ olacak şekilde
ART vermek

- ART öncesi dönemde CMV enfeksiyonlarını önlemek için oral gansiklovir profilaksisi
 - Maliyet, toksisite



[HIV Clin Trials](#). Author manuscript; available in PMC 2009 Sep 29.

Published in final edited form as:

[HIV Clin Trials](#). 2009 May-Jun; 10(3): 143-152.

doi: [\[10.1310/hct1003-143\]](#)

PMCID: PMC2754189

NIHMSID: NIHMS143478

PMID: [19632953](#)

Randomize plasebo-kontrollü çalışma:
CD4 sayısı <100 hücre/mm³ ve CMV viremisi olan yüksek riskli hastalarda valgansiklovirin CMV uç organ hastalığını önlemede yararı olmadığı gösterilmiş



Valgansiklovir primer profilaksisi önerilmiyor

Hastalığı önlemek

- Ağır CMV enfeksiyonunu önlemenin en iyi yolu hastalığın erken belirtilerini bilmek ve uygun tedaviyi başlamaktır
- Hastalara öneriler
 - Gözlerinin önünde uçuşan cisimler görmelerinin önemi konusunda bilgilendirilmeli
 - Görme keskinliğini değerlendirmek için düzenli olarak gazete okumak gibi basit teknikler kullanmaları

Visual acuity outcomes in cytomegalovirus retinitis: early versus late diagnosis.

[Ausayakhun S](#)^{#1}, [Yen M](#)^{#2,3}, [Jirawison C](#)⁴, [Ausayakhun S](#)¹, [Khunsongkiet P](#)¹, [Leenasirimakul P](#)⁵, [Kamphaengkham S](#)⁵, [Snyder BM](#)², [Heiden D](#)⁶, [Holland GN](#)⁷, [Margolis TP](#)⁸, [Keenan JD](#)^{9,10}.

⊕ Author information

Abstract

AIMS: To determine if early dilated fundus examination for cytomegalovirus (CMV) retinitis leads to better visual outcomes in areas with limited HIV care, where patients may have long-standing retinitis before they are diagnosed with HIV.

METHODS: Twenty-four eyes of 17 patients with CMV retinitis who were seen at an urban HIV clinic in Chiang Mai, Thailand, were included

CD4 sayısı düşük olan CMV ile koenfekte hastalarda tanıdan sonraki ilk 3-4 ayda yapılan fundus muayenesinde görme keskinliğinin tanıdan sonra geç dönemde yapılan muayenelere göre daha iyi olduğu görülmüştür.

CD4 sayısı <100 hücre/mm³ olan hastaların retinit açısından erken dönemde taranması, erken tanı konmasını ve görme kaybının önlenmesini sağlayacaktır.

CMV retiniti tedavisi

- CMV retiniti tanısı ve tedavisi konusunda deneyimli bir **oftalmolojist** ile birlikte yürütülmeli
- Tedavi seçimi
 - Lezyonların lokalizasyonuna ve ciddiyetine
 - İmmünsupresyonun seviyesine ve
 - Hastanın tedavi uyumuna göre yapılmalı
- Tedavi mümkünse sistemik ilaçları içermeli
 - Enfeksiyonun diğer göze ilerlemesini önler
 - CMV'ye bağlı visseral hastalık oranını azaltır
 - Survivalı artırır

Acil görme tehlikesi olan lezyonlar için (fovea) başlangıç ve idame tedavi

İlk seçenek	İntravitreal gansiklovir enjeksiyonu (2 mg/enjeksiyon) veya İntravitreal foskarnet enjeksiyonu (2.4 mg/enjeksiyon) 1-4 doz, 7-10 gün süreyle + Valgansiklovir 900 mg po BID, 14-21 gün, sonra, valgansiklovir 900 mg/gün po
Alternatif	İntravitreal enjeksiyonlar + Aşağıdaki sistemik tedavilerden biri • Gansiklovir 5 mg/kg IV 12 saatte bir, 14-21 gün, sonra 5 mg/kg/gün IV veya • Gansiklovir 5 mg/kg IV 12 saatte bir, 14-21 gün, sonra valgansiklovir 900 mg/gün po veya • Foscarnet 60 mg/kg IV 8 saatte bir veya 90 mg/kg IV 12 saatte bir, 14-21 gün, sonra 90-120 mg/kg IV 24 saatte bir veya • Sidofovir 5 mg/kg/hafta IV 2 hafta, sonra 5 mg/kg iki haftada bir, tedaviden önce ve sonra %0.9 NaCl ile hidrasyon ve tedaviden 3 saat önce 2 g, 2 saat sonra 1 g ve 8 saat sonra 1 g olmak üzere toplam 4 g probenesid

Periferal lezyonlar için tedavi

- En azından ART ile yeterli immün düzelme sağlanıncaya kadar (3-6 ay) verilmeli
- Valgansiklovir 900 mg po BID, 14-21 gün, sonra, valgansiklovir 900 mg/gün po ile idame sıklıkla yeterli veya
- Sistemik tedavilerden biri, ilk 3-6 ay

IRU – İmmün rekonstitüsyon üveiti

- IRIS'in oküler formu
- CMV tedavisi alan hastada ART başlandıktan sonra immün düzelmenin başlaması ile ön kamara ve vitreusta inflamasyon sonucu gelişen immünolojik reaksiyon
- Maküler ödem, epiretinal membranlar ve görme kaybı
- Aylar, yıllar önce CMV retiniti tedavisi almış ve sonradan ART tedavisi başlanan hastalarda da IRU gelişebilir

IRU - Tedavi

- IRU tablosunda perioküler kortikosteroid veya kısa süreli sistemik steroid vermek gerek
- CMV tedavisi etkili mi? Net değil
- Üveit yoksa steroid vermeye gerek yok.
CMV retiniti tablosunda ART'ye devam edilir ve CMV tedavisi verilir

İdame tedavi, süre?

- CMV retiniti olan hastalarda ART ile immün düzelme sağlanana kadar (**3-6 ay** kadar) idame tedaviye devam etmek gerekli
- İntravitreal tedavi tek başına CMV enfeksiyonunun diğer göze veya göz dışına ilerlemesini önlemez



İdame tedavi gerekli

- Beraberinde retinit ve relaps olmadığı sürece
 - Gastrointestinal hastalık
 - Pnömoni
 - SSS tutulumu
- } idame tedaviye gerek yok

İdame tedavinin kesilmesi

- ✓ En az 3-6 ay CMV tedavisi ve
- ✓ Lezyonların inaktif olması ve
- ✓ ART ile 3-6 ay boyunca CD4 sayısının >100 hücre/mm³ olması

- Tedaviyi kesmeden önce mutlaka oftalmolojik kontrol yapılmalı (diğer göz?)
- 3 ayda bir oftalmolojik takip
- Kanda CMV yükü takibi önerilmiyor, retinit relapsı açısından PPV düşük
- ★ CD4 sayısı <100 hücre/mm³ olması durumunda tekrar idame tedavi

CMV özefajiti ve koliti tedavisi

- İlaç dozları CMV retinitinde olduğu gibi

İlk tercih	Gansiklovir 5 mg/kg IV, 12 saatte bir, sonra Oral tedaviyi tolere edebildiği zaman valgansiklovire geçilir: 900 mg/gün po 12 saatte bir
Alternatif	<ul style="list-style-type: none">• Foscarnet 60 mg/kg IV 8 saatte bir veya 90 mg/kg IV 12 saatte bir (tedaviye engel olacak gansiklovir toksisitesi veya direnci varsa) veya• Semptomlar çok ciddi değil ise oral valgansiklovir veya• Hafif olgularda, ART hızla başlanabileceksen CMV tedavisinin verilmemesi düşünülebilir

- ★ Tedavi süresi: 21-42 gün veya belirti ve bulgular düzelene kadar
- ★ İdame tedavi gerekli değil, relaps olursa düşünülebilir

CMV pnömonisi tedavisi

- Dozlar CMV retiniti ile aynı
- HIV ile enfekte hastalarda CMV pnömonisi ile ilgili deneyim sınırlı
- **IV gansiklovir veya IV foskarnet** kullanılabilir
- Oral valgansiklovirin tedavideki yeri bilinmiyor
- Tedavinin optimal süresi bilinmiyor

DHHS 2018

CMV nörolojik hastalığı tedavisi

- Dozlar CMV retiniti ile aynı
- **Tedavi hızla başlanmalı**
- **Gansiklovir IV ve foskarnet IV kombinasyon** tedavisi hastalığı stabilize eder ve tedavi yanıtını artırır
- Tedavinin optimal süresi bilinmiyor
- Oral valgansiklovirin tedavideki yeri bilinmiyor

ART ne zaman başlanmalı?

- Aktif CMV retiniti olan veya daha önce CMV retiniti geçirmiş olan hastalarda IRIS ve IRIS'e bağlı maküler ödem sonucu görme bozukluğu gelişebilir
- ART hızla başlananlarda IRU oranı %71, ART ertelenenlerde %31
- ART'yi geciktirmek IRU oranını ve ciddiyetini azaltır

Ortega Larrocea G, AIDS 2005

- ART geciktirilirse diğer fırsatçı enfeksiyonların gelişme riski ??????

ART ne zaman başlanmalı?

- CMV tedavisi başlandığında 1-2 hafta içinde CMV replikasyonu kontrol altına alınır
- Bu durumda ART başlanmasını takiben IRU gelişme riski düşüktür

Jabs DA, Ophthalmology 2010

- CMV tedavisi başladıktan sonra ART'nin başlanmasının 2 haftadan daha uzun süre geciktirilmesi istenmiyor

Oftalmolojik muayene

- CMV retiniti tanısı sırasında
- Tedaviyi başladıktan 2 hafta sonra
- CMV tedavisi sırasında ayda bir
 - Tedavinin etkinliğini değerlendirmek
 - Komplikasyonları değerlendirmek
- İmmün iyileşme olanlarda 3 ayda bir kontrol
- ★ İmmün iyileşme olsa bile relaps ve diğer komplikasyonlar gelişebilir !!!

Aklımızda kalsın...

- Özellikle CD4 sayısı <50 hücre/mm³ olan hastalarda
- Retinit en sık tutulum
- Tanıda PCR ile vireminin gösterilmesi tek başına tanı koydurucu değil
- Histopatolojik inceleme önemli
- Erken tanı ve tedavi görme kaybını engeller
- Primer profilaksi önerilmiyor
- Oftalmolojik takip önemli...



Teşekkürler...