

Olgular Eşliğinde HIV ile İnfekte Hastalarda Fırsatçı Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları

27.05.2024

Dr.Levent ŞENSOY

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Sık Görülen Fırsatçı Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonları

Asya ve Pasifik Ülkeeri	Kriptokok menenjit, Serebral toksoplazmoz, Tüberküloz menenjit, Japon ensefaliti
Sahra altı Afrika	Tüberküloz menenjit, Kriptokok menenjit, CMV, Sıtma
Avrupa Ve Kuzey Amerika	PML, Serebral toksoplazmoz, Kriptokok menenjit
Güney Amerika	Serebral toksoplazmoz, Tüberküloz menenjit, Kriptokok menenjit
Coğrafi Bölgelere Göre HIV ile İlişkili SSS fırsatçı İnfeksiyonlarının Görülme Sıklığı	

Fırsatçı Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonlarının Temel Prensipleri

- SSS fırsatçı infeksiyonları tipik olarak CD4 <200 hücre/ μ L durumlarında ortaya çıkar
- Tanı klinik, zamansal gelişim, BOS ve radyolojik özelliklere göre konulur
- Vakaların %15'inde birden fazla infeksiyon mevcuttur
 - Bazı infeksiyonlar ancak antiretroviral tedavi başlandıktan sonra ortaya çıkabilir
- Antiretroviral tedavi uygun antimikrobiyal tedavi ile birlikte başlanmalı, değiştirilmeli veya sürdürülmelidir
- Antimikrobiyal tedavi genellikle antiretroviral tedavi ile immün iyileşme (CD4 >200 hücre/ μ L) sağlanana kadar gereklidir

Fırsatçı Santral Sinir Sistemi İnfeksiyonlarının Klinik Özellikleri

	CD4 Sayısı	Semptom Süresi	Bilinç Değişikliği	Nöbet	Baş Ağrısı	Ateş	Fokal Defisit	Kraniyal Nöropati
Toxoplazma Ensefaliti	<200	Günler	+, +++	+,++	+++	++,+++	++,+++	+
PML	<100, bazen daha yüksek	Gnl. Günler-Haftalar	++,+++	+	+,++	+	+++	+
Primer SSS Lenfoması	<100	Haftalar	+++	+,++	++,+++	Yok	++,+++	+
CMV Ensefaliti	<50	Günler	+++	++	+,++	++	+	++
Kriptokok Menenjit	<50 (Nadiren 200'e kadar)	Günler	+,+++	+	+++	+,+++	+	+
Tüberküloz Menenjit	Değişken ancak <200	Günler-Haftalar	++,+++	+	+++	+++	+,++	++,+++
HSV	Değişken	Haftalar	+++	++	+	+,++	++	+,++

+: Yaygın değil (0-<%30), ++: Bazen (%30-<%60), +++: Sıklıkla (>%60)

Lancet Neurol 2012; 11: 605–17

Olgu 1

- 53 yaş erkek hasta
- 5 yıldır HIV+ takipli, ek DM tanısı mevcut
- Düzensiz ilaç kullanımı ve takipleri mevcut
- TDF/FTC+ DTG kullanıyor
- O dönem rehberde yer alan azitromisin ve TMP-SMX profilaksisi alıyor
- 1 aydır olan şiddetli, ağrı kesiciye yanıtızsız baş ağrısı ve baş dönmesi
- 4-5 gündür olan ateş, öksürük ve balgam şikayetleri ile polikliniğe başvuruyor

Olgu 1

- Fizik Muayene:
- **VS: 37,4°C**, Nbz:90/dk, SS:16/dk, TA: 110/70 mmHg, Sat:%95
- Genel durum iyi,bilinç açık,oryante-koopere
- Meninks irritasyon bulgusu yok
- OF: Dil üzerinde ve uvulada beyaz plaklar mevcut
- Diğer sistem muayenesi normal sınırlarda

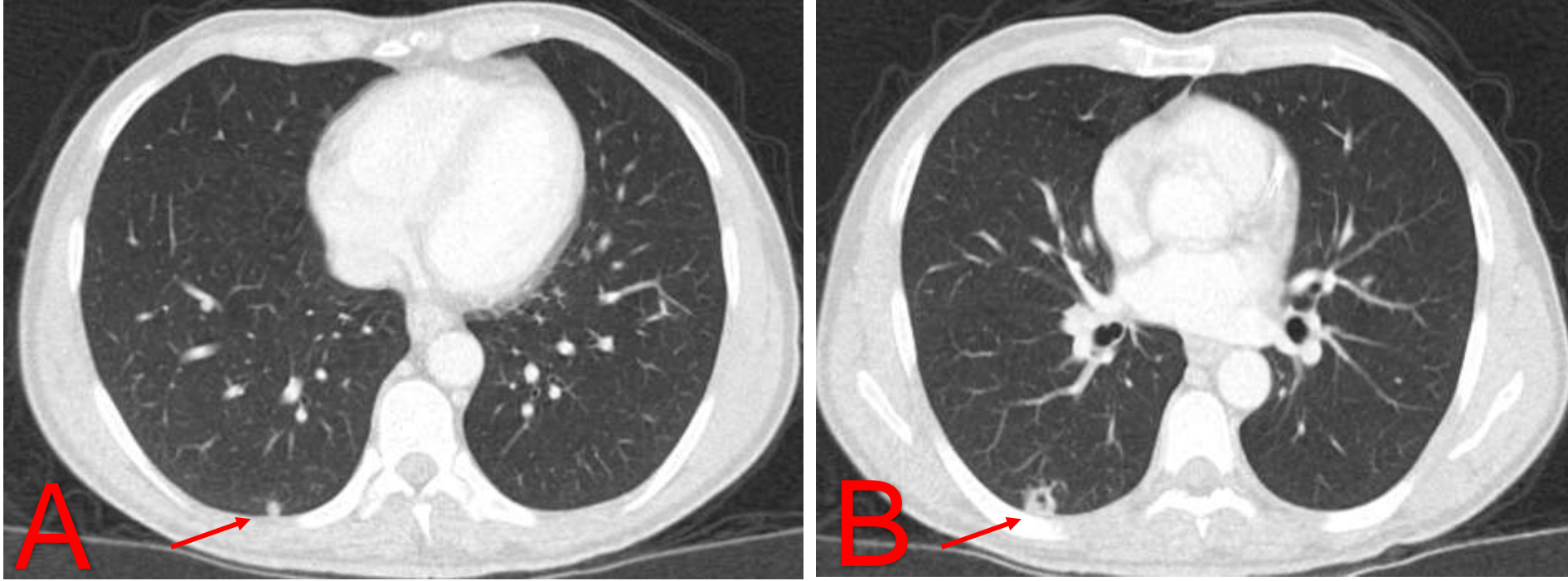
Olgu 1

- **WBC:** 4,46 bin/uL
- **Nötr:** 3,25 $10^3/\mu\text{L}$
- **Lenf:** 0,72 $10^3/\mu\text{L}$
- **PLT:** 168 $10^3/\mu\text{L}$
- **Hb:** 13,5 gr/dL
- **CRP:** <3 mg/L
- **Proc:** 0,037 ng/ml
- **Sedim:** 85 mm/saat
- **INR:** 1,04
- **Na:** 131 mmol/L
- **K:** 5,2 mmol/L
- **Cl:** 96,2 mg/dL
- **Glukoz:** 135 mg/dL
- **Kre:** 1,05 mg/dL
- **ALT:** 43 U/L
- **AST:** 33 U/L
- **T.bil:** 0,79 mg/dL
- **D.bil:** 0,36 mg/dL
- **LDH:** 173 U/L

- 3 ay önceki poliklinik başvurusunda;

- **Hepatit Seroloji:** Negatif
- **Anti CMV IgG:** Pozitif
- **CD4:** 10 hücre/mL
- **Anti Toxoplasma IgG:** Pozitif
- **RPR/TPHA:** Negatif
- **PCR HIV RNA:** 72200 kopya/mL

Olgu 1



- **Kontrastlı Toraks BT:** Sağ akciğer alt.lob posterior subplevral 6 mm çaplı 1 adet nodül (A) ve superiorunda 14 mm çaplı kaviter nodül izlendi (B). Öncelikle **TBC** açısından değerlendirilmesi önerilir.
- Özefagus mukozasında diffüz olarak kontrastlanma artışı izlendi (**Özefajit**). Her iki aksiller bölgede kısa çaplı 1 cm'yi geçmeyen birkaç adet lenf nodu izlendi.

Olgu 1

- Hastaya kraniyal görüntüleme ve LP planlandı
- **Göz Konsultasyonu:** Bilateral disk sınırları belirgin, papil ödem bulgusu izlenmedi
- **Beyin BT:** Normal sınırlarda (LP Öncesi)
- **Beyin MR:** Normal Sınırlarda
- **LP:**
- **Açılış basıncı:**25 cm H₂O
- **BOS Glu:**62/130 mg/dL
- **BOS Pro:**50 mg/dL **BOS Na:**140 mEq/L
- **Hücre Sayımı:** 170 lökosit (%100 lenf), Eritrosit Görülmedi.
- **TBC ARB Boyama:** Negatif
- **TBC PCR:** Negatif
- **Çini Mürekkebi Boyama:** Negatif
- **Bakteriyolojik Kx:** Üreme yok

Olgu 1

- **PCR HIV RNA:** 122000 kopya/mL
- **CD4:**18 hücre/mL
- **Kan Kx:** Üreme Yok
- **Balgam ARB Boyama:** Negatif
- **Balgam TBC PCR:** Negatif
- **Balgam Kx:** Üreme Yok
- Akciğerde lezyonları için bronkoskopi kararı alınıyor
- **BAL TBC ARB:** Negatif
- **BAL TBC PCR:** Negatif
- **BAL Kx:** Üreme yok
- **BAL Mantar Kx:** Üreme yok

Hastaya tanı konulamaması ve yakınmaları devam etmesi nedeni ile hastaya tekrar LP yapılması planlanıyor ve TBC tedavisi başlanması düşünülüyor

Olgu 1

- Hastanın ilk yapılan LP'deki mantar kültürü:
- *C.neoformans*



Kriptokok Menenjitisi (Klinik)

- Kriptokok menenjitisi, ilerlemiş HIV hastalığına bağlı tüm ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumludur (UNAIDS verileri yaklaşık %19)
- Kriptokok menenjitisi en yaygın olarak CD4⁺ T hücre sayısı <100 hücre/ μ L olan HIV ile infekte kişilerde görülür
- Kliniği genellikle subakut menenjit veya meningoensefalit şeklinde olup, sıklıkla sinsi başlangıçlıdır (Belirtiler haftalar-aylardır olabilir)
- Semptomlar
 - Baş ağrısı (Gnl. İki taraflı ve yaygın)
 - Ateş (1/3 olmayabilir)
 - Kraniyal sinir felçleri
 - Letarji
 - Koma
 - Hafıza kaybı
 - Nöbetler

Kriptokok Menenjitli (Klinik)

- Pulmoner tutulum (2.en sık)
 - Asemptomatik kolonizasyon → Solunum yetmezliğine yol açan pnömoni
 - Belirtiler özgül değil (öksürük, ateş, kas ağrısı, göğüs ağrısı, kilo kaybı, nefes darlığı, gece terlemesi)
 - Radyolojik görüntülemelerde lokal veya diffüz infiltrasyon, nodül, hiler LAP, kavitasyon ve plevral efüzyon görülebilir
- Deri tutulumu (3.en sık)
 - Kriptokok menenjitlerinin %5'i
- Kriptokok menenjitli olguların yaklaşık yarısında oküler tutulum (En sık oküler felçler ve papil ödem)

Kriptokok Menenjitisi (Tanı)

Yöntem	Duyarlılık	Özgüllük	Sınırlamalar
BOS kültürü (Altın standart)	%82,4–94,2	100%	Tanıya kadar geçen süre ~1–2 haftadır. Özellikle düşük mantar yükünde sınırlı hassasiyet
Kan kültürü	%50	100%	Zayıf hassasiyet
Çini mürekkebi boyama	%42–86	100%	Laboratuvar uzmanlığı gerektirir. Özellikle düşük mantar yükünde sınırlı hassasiyet
BOS kriptokokal antijeni	%99,1–100	%99,1-%100	Prozon etkisi çok yüksek mantar yükü vakalarında hassasiyeti azaltabilir. Test özellikleri üreticiye bağlıdır.
Serum/plazma kriptokokal antijeni	%92–100	%86–100	Prozon etkisi çok yüksek mantar yükü vakalarında hassasiyeti azaltabilir. Test özellikleri üreticiye bağlıdır.
BOS 1,3-β-D-glukan	%89	%85	Mantar hücre duvarındaki düşük seviyeli üretim nedeniyle hassasiyet azalır. Spesifik olmayan belirteç, sınırlı spesiflik.
Moleküler test	%50–96	%96–99	Özellikle düşük mantar yükünde zayıf hassasiyet, yüksek maliyet, teknik laboratuvar becerisi gerektirir

Kriptokok Menenjitisi (Tanı)











- BT taramalarının yaklaşık yarısı normal
- Hidrosefali, giral kontrastlanma, kontrastlanan/mayan tek veya çoklu nodüller (kriptokokkoma)
- Yaklaşık 1/3 hastada altta yatan HIV kaynaklı kortikal atrofi
- MR görüntüleme BT'den daha duyarlı



Kriptokok Menenjitisi (Tedavi)

İndüksiyon tedavisi (2 hafta)	Amfoterisin deoksikolat 0,7-1 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün* veya Lipozomal amfoterisin B 3-4 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün veya Amfoterisin B lipit kompleks 5 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün*
Konsolidasyon tedavisi (4-6 hafta) Duyarlılık testlerine göre	Vorikonazol 200-400 mg 2x1 PO veya Posakonazol 200 mg 4x1 PO veya Flukonazol 800-1200 mg/gün PO
Baskılama tedavisi (>1 yıl)	Flukonazol 200 mg/gün PO veya Itrakonazol PO 400 mg/gün veya Amfoterisin deoksikolat 1 mg/kg/hafta bir defa IV

2022 WHO Antifungal Treatment Recommendations for Cryptococcal Meningitis

Medication	Admin	Week 1	Week 2	Week 3-10	Week 10+
If liposomal amphotericin B is available					
Liposomal amphotericin B (10 mg/kg)	IV	 x 1 dose			
Flucytosine (100 mg/kg/day)	Oral				
Fluconazole (1200 mg/day)	Oral				
Without liposomal amphotericin B					
Amphotericin B deoxycholate (1 mg/kg/day)	IV				
Flucytosine (100 mg/kg/day)	Oral				
Fluconazole (1200mg/day)	Oral				
Consolidation therapy and secondary prophylaxis					
Fluconazole (800 mg/day)	Oral				
Fluconazole (200 mg/day)	Oral				

- BOS açılış basıncı < 20 cm H₂O olana kadar boşaltıcı LP
- BOS kültürü steril olunca oral rejime geçilmeli
- Kortikosteroidlerin kafa içi basıncını azaltmada etkisi yok, önerilmez
- ART başlamayı en az 4 hafta erteleyin (Erken başlanması sağkalımı↓)
- Seçilmiş düşük riskli vakalarda ART erken başlanması düşünülebilir

Olgu 2

- 49 yaş erkek hasta
- Sağ yüz yarımında kayma, sağ kolda güçsüzlük, bilinç değişikliği, baş ağrısı, agresif davranış şikayetleri ile dış merkeze başvurmuş
- Yapılan tetkiklerde beyin görüntülemeye kitle tespit edilmiş
- Malignite düşünülerek beyin biyopsisi yapılmış, malignite negatif sonuçlanmış
- Yapılan tetkiklerde anti-HIV antikor pozitif tespit edilmesi üzerine yönlendirilmiş

Olgu 2

- Fizik Muayene:
- VS: 36,4°C, Nbz:70/dk, SS:12/dk, TA: 130/80 mmHg, Sat:%97
- Genel durum orta, bilinç açık, oryantasyon-kooperasyon kısıtlı
- Sağ santral fasiyal paralizi bulguları, sol gözde pitoz, sağ hemiparezi (4/5)
- Diğer sistem muayenesi normal sınırlarda

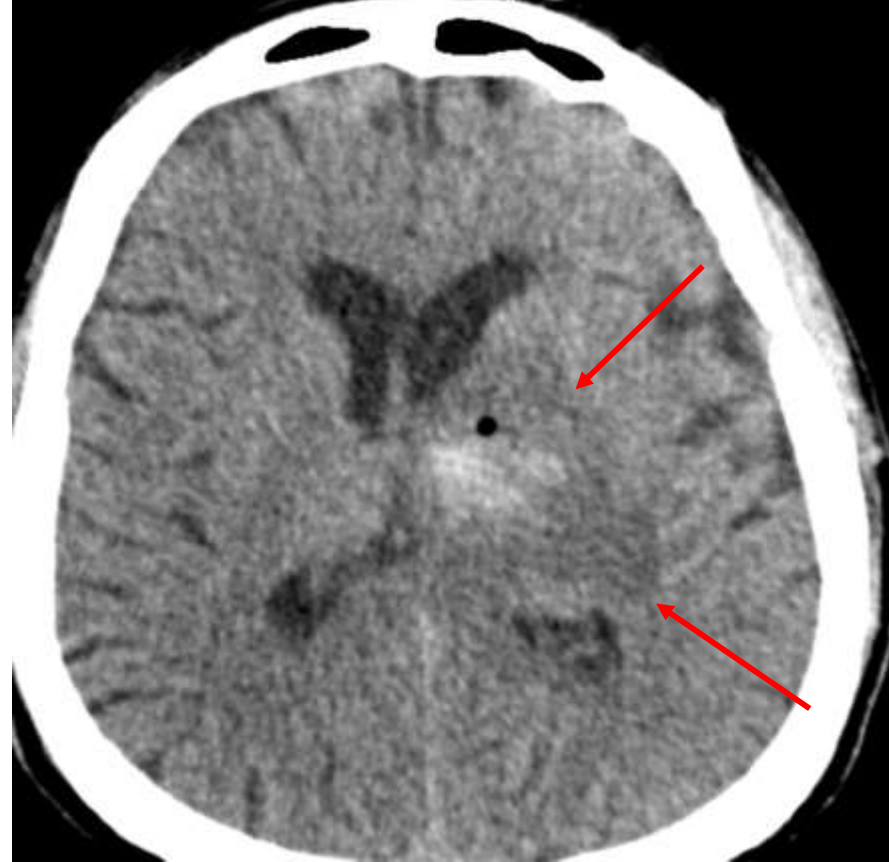
Olgu 2

- **WBC:** 7,75 bin/uL
- **Nötr:** 5,89 10³/μL
- **Lenf:** 1,06 10³/μL
- **PLT:** 165 10³/μL
- **Hb:** 13,8 gr/dL
- **CRP:** 9,2 mg/L
- **Sedim:** 72 mm/saat
- **INR:** 0,86
- **Na:** 134 mmol/L
- **K:** 4,4 mmol/L
- **Cl:** 98,1 mg/dL
- **Glukoz:** 79 mg/dL
- **Kre:** 0,74 mg/dL
- **ALT:** 12 U/L
- **AST:** 20 U/L
- **T.bil:** 0,4 mg/dL
- **D.bil:** 0,12 mg/dL
- **LDH:** 288 U/L

- **Hepatit Seroloji:** Negatif
- **Anti CMV IgG:** Pozitif
- **CD4:** 32 hücre/mL
- **Anti Toxoplasma IgG:** Pozitif
- **RPR/TPHA:** Negatif
- **PCR HIV RNA:** 206000 kopya/mL

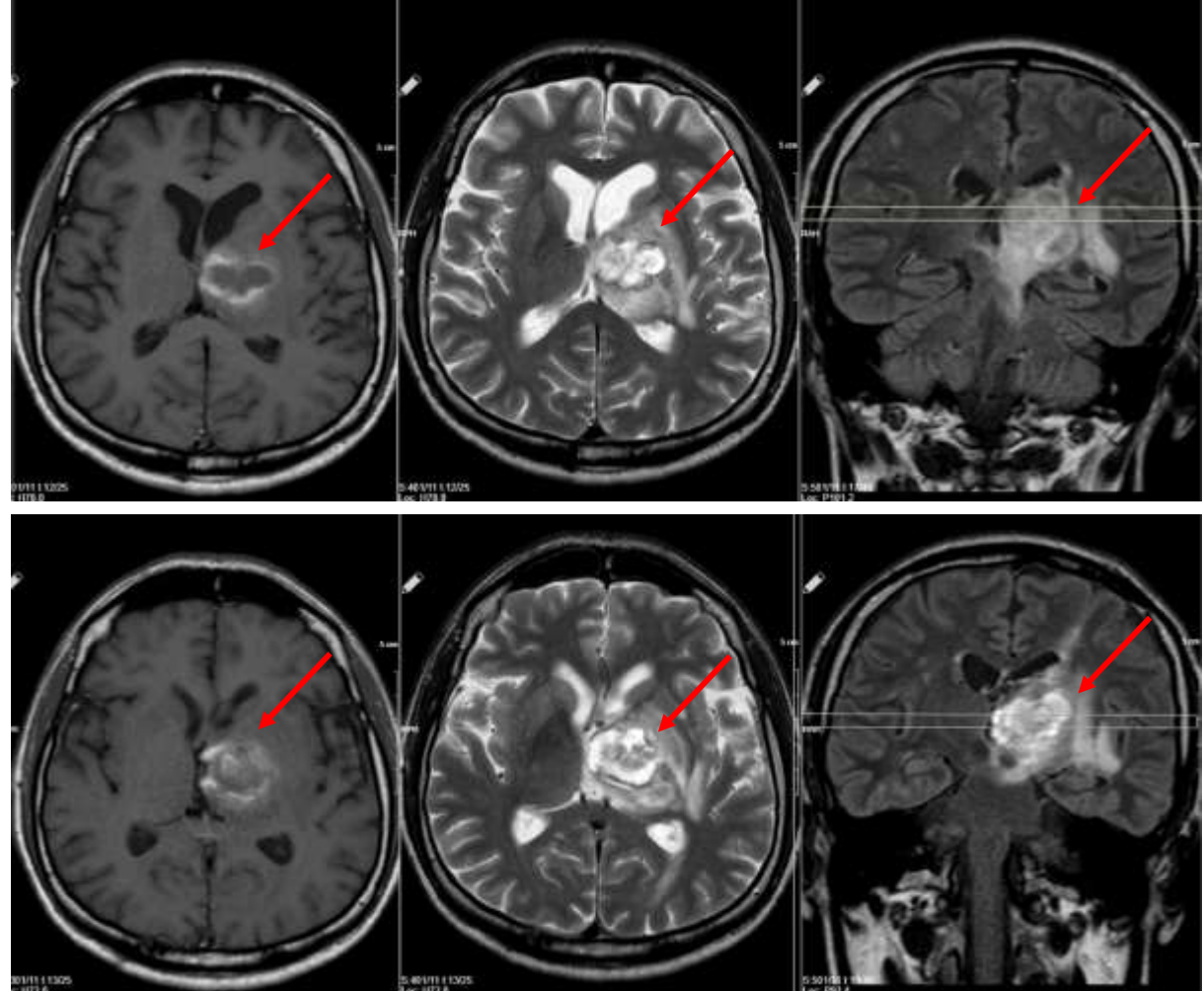
Olgu 2

- **Beyin BT:** Sol talamus ve lentiform nukleus düzeyinde milimetrik hava değerleri de içeren 24x18 mm boyutunda, hiperdens lezyon ve çevresinde periventriküler beyaz cevherde serebral pedinküllere uzanan dansite azalmaları görüldü.
- Sol lateral ventrikül lezyon tarafından hafif basılıdır. Ayrıca sol inferior oksipital gyrus kortikal subkortikal alanlarda hipodansite dikkati çekti. Tariflenen lezyonların kontrastlı MRG ile değerlendirilmesi önerilir.



Olgu 2

- **Beyin MRG:** Sol talamus yaklaşık 3 cm çapa ulaşan heterojen kistik bir alan ve çevresinde içerisinde T1 hiperintens hemorajik alanlar, sol tarafta geniş yer kaplayan temporal düzeyden başlayıp korona radiata düzlemine kadar devam eden ve inferiorda serebellar pedinkül düzeyine kadar devam eden ödem karşı tarafa ventriküler düzeyde 7 mm'ye ulaşan şift etkisi ayırt edilmektedir.
- Supra ve infratentoryal kontrastlı kesitlerde değişik boyutlarda milimetrik 1 cm'den küçük yaygın kontrastlanan odaklarla birlikte sol tarafta oksipital lobda heterojen diffüzyon özellikleri gösteren yaklaşık 3 cm'lik kortikal ve subkortikal beyaz cevher alanında lezyon dikkati çekmektedir.
- **MR yorum;** Supra ve infratentoryal yaygın kontrastlanan enfektif süreçte ait HIV hastasında (toxoplazma?) olabilecek lezyonlar ve sol talamik girişime sekonder MR bulguları



Olgu 2

- **Dış merkez sol talamik stereotaktik Bx Sonucu:**
- Primer ve sekonder neoplaziye rastlanmadı. Vaskülit Amiloid birikimi görülmedi. Septik- Aseptik tromboemboli etyoloji araştırılması önerilir.
- Hastada serebral toksoplazmoz düşünülerek TMP-SMX tedavisi başlanıyor
- Eş zamanlı ART tedavisi planlanarak başlanıyor

Olgu 2

- **BEYİN+DİFFÜZYON+SPEKTROSKOPİ+PERFÜZYON MR: (2 Hafta sonra)**
- Sol talamusda serebral pedinküle uzanan bir önceki MR a göre boyut azalması gösteren girişimsel işleme bağlı hemorajik karakterde belirgin colin artışı bulunmayan lipit pikleri olan perfüzyon MR görüntülemesi kalitesiz olduğu için net değerlendirilemeyen lezyon
- Sol oksipitalde ve sağ frontalde bir önceki MR a göre hafif boyut azalması gösteren lezyonlar serebelar hemisfer sol kesimde ve sağ parietalde milimetrik boyutlu bir önceki MR la farklılık göstermeyen lezyonlar
- Tüm lezyonlar birlikte değerlendirildiğinde lezyon boyutlarının azalması ve talamik lezyonda belirgin colin artışı olmaması toksoplazmayı düşündürmüştür

Serebral Toksoplazmoz (Klinik)

- Genellikle latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır
- CD4 T lenfosit sayısı <50 hücre/mm³ olanlarda enfeksiyon riski yüksektir
- En önemli bulgular; baş ağrısı, motor güçsüzlük, fokal nörolojik kusurlar, konuşma bozuklukları ve duyu kayıplarıdır
- Klinik belirtiler, serebral lezyonların lokalizasyonuna bağlıdır

Serebral Toksoplazmoz (Tanı)

- **Görüntüleme;**
 - Kortekste gri cevherde ya da bazal gangliyonlarda **sıklıkla ödemin eşlik ettiği, kontrast tutan çok sayıda lezyon**un görülmesi tipiktir
 - Olguların üçte birinde lezyon **tek** olabilir
 - Nadiren hemoraji görülebilir
- MRG, lezyonları görüntüleme BT'den daha duyarlıdır.

Serebral Toksoplazmoz (Tanı)

- Radyolojik olarak serebral toksoplazmozunu destekleyen lezyon varsa BOS incelemesine gerek yoktur
 - BOS incelemesinde **orta derecede hücre ve protein artışı** dışında bir bulgu saptanmaz (Ancak dışlama için faydalı olabilir)
- Eğer kontraendikasyon yoksa LP yapılarak BOS PCR ile *T. gondii* aranabilir
- Beyin omurilik sıvısında bu testin duyarlılığı yüksek (%96–%100) ancak özgüllüğü düşüktür (%50)
 - Eğer etkin bir tedavi başlandı ise testin özgüllüğü daha da düşer
 - BOS PCR negatif olması toksoplazma olasılığını dışlamaz

Serebral Toksoplazmoz (Tanı)

- Tedaviden önce beyin biyopsisi yapılması zorunlu değildir
- Tedaviye rağmen bir hafta içinde hastanın kliniğinde bir düzelme gözlenmiyorsa;
 - BT eşliğinde stereotaksik biyopsi
- Biyopsi materyalinin hematoksilen-eozin boyaması ile *T. gondii* saptanabilir
 - İmmünoperoksidaz boyama yöntemi kullanıldığında duyarlılık artar

Serebral Toksoplazmoz (Tedavi)

- Klinik ve radyolojik olarak toksoplazma ensefaliti şüphesi varsa tedavi hemen başlanmalıdır
 - Tedaviye yanıt tanımı destekler
- Tedavi başarısı tedavinin ilk 14 günü içindeki klinik düzelme ile değerlendirilebilir
 - İki haftalık tedavi sonunda iyileşme görülmeyen olgularda tanıdan uzaklaşılır
- Akut tedavi ile klinik ve radyolojik iyileşme sağlanan toksoplazma ensefaliti olgularında tedavi süresi en az 6 haftadır
 - Hastalığın seyrine göre tedavi süresi uzatılabilir

Serebral Toksoplazmoz (Tedavi)

Önerilen tedavi seçenekleri:

- Primetamin + Sülfodiyazin + Folinik Asit
- TMP-SMX (5 mg TMP/kg bid iv/po + 25 mg SMX/kg bid iv/po)

• Alternatif tedavi seçenekleri:

- Primetamin + Klindamisin + Folinik Asit
- Primetamin + Atovaquan + Folinik Asit
- Sülfodiyazin + Atovaquan
- Primetamin + Azitromisin + Folinik Asit

Serebral Toksoplazmoz (Tedavi)

- Nöbet geçiren olgularda → Antikonvülzan tedavi (toksoplazmoz tedavisi boyunca)
- İntrakraniyal basınç artışı/yoğun ödem → Kısa süreli steroid tedavisi (8 mg deksametazon 6–8 saatte bir)
- Antiretroviral tedavi almayan vakalarda ART en kısa sürede başlanmalıdır
- Durumu stabil olan olgularda kontrol görüntülemenin en erken tedavinin ikinci haftasından sonra yapılması önerilmektedir
- Tedavinin dördüncü haftasından sonra lezyonlarda belirgin gerileme gözlenmeye başlanır

TEŞEKKÜRLER

27.05.2024

Dr. Levent ŞENSOY

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

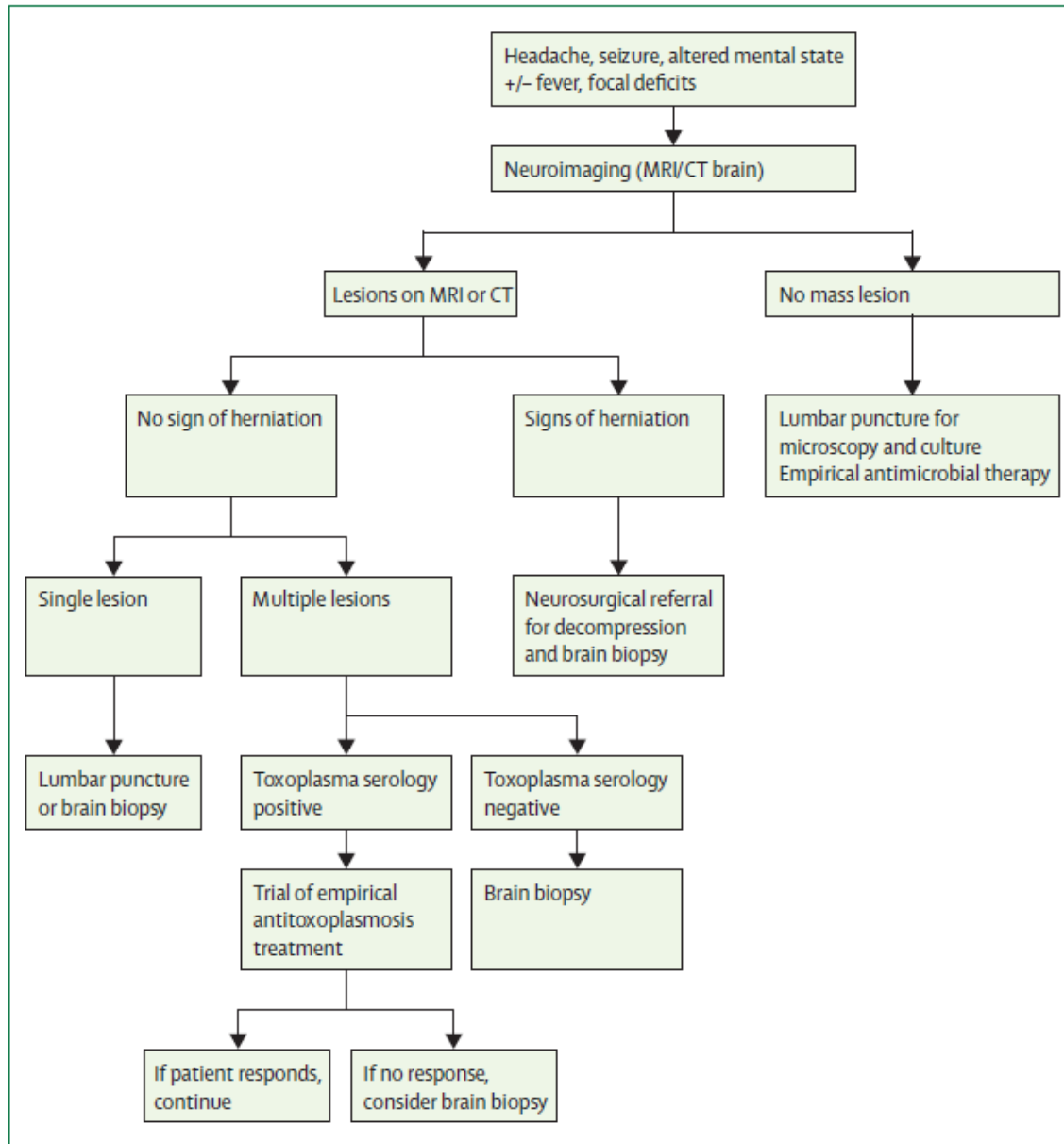


Figure 1: Algorithm of diagnostic principles for HIV-associated CNS opportunistic infections