

HIV ve SSS



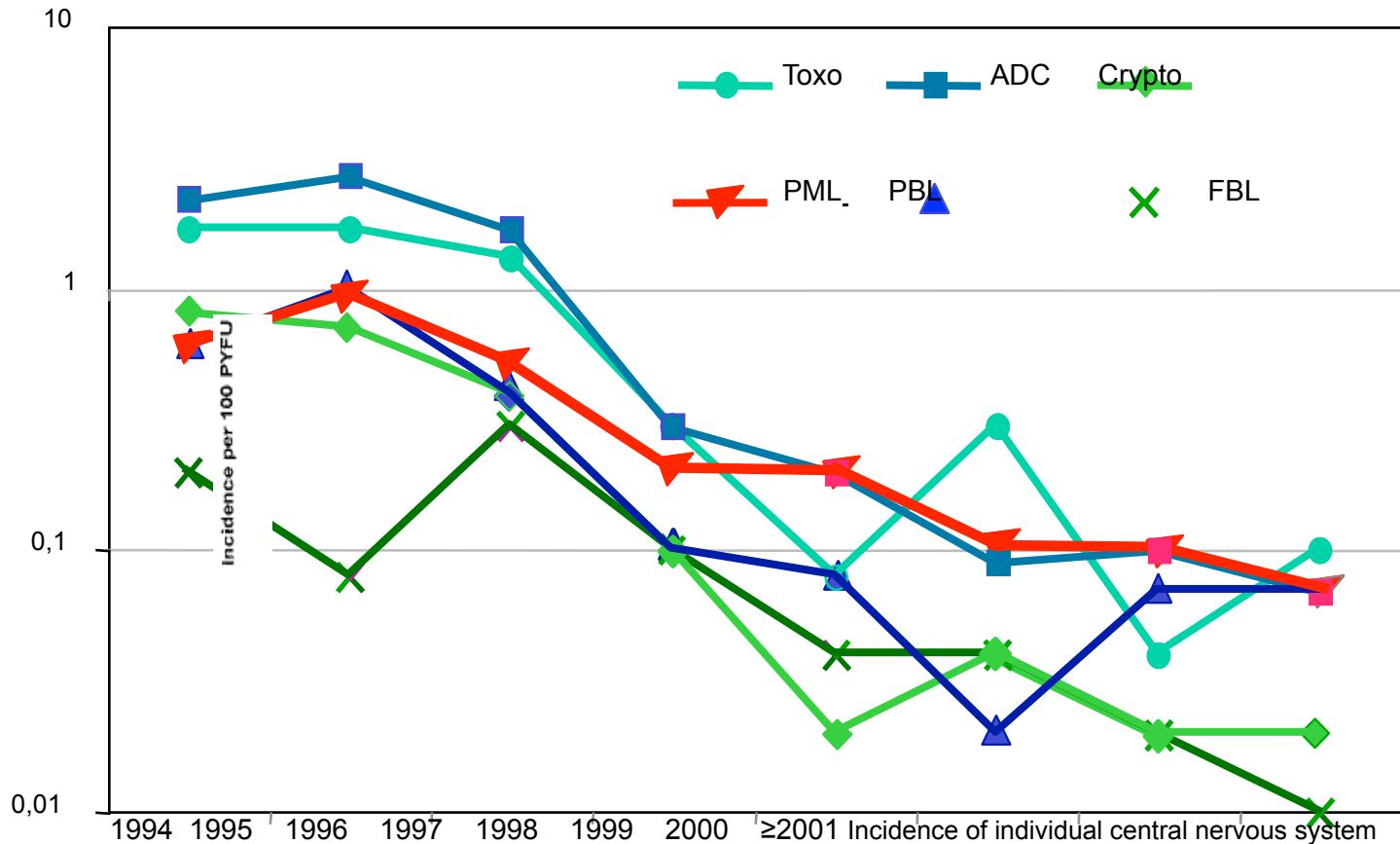
Prof.Dr. Meliha MERİÇ KOÇ
Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Enfeksiyon Hst. Ve Klinik Mikr. AD

HIV/AIDS Kongresi

20 Kasım 2021

Changing Incidence of Central Nervous System Diseases in the EuroSIDA Cohort

Antonella d'Arminio Monforte, MD,¹ Paola Cinque, MD,² Amanda Mocroft, PhD,³
 Frank-Detlev Goebel, MD,⁴ Francisco Antunes, MD,⁵ Christine Katlama, MD,⁶ Ulrik Stenz Justesen, MD,⁷
 Stefano Vella, MD,⁸ Ole Kirk, MD,⁹ and Jens Lundgren, MD,⁹ for the EuroSIDA Study Group



Incidence of individual central nervous system

(CNS) diseases in the EuroSIDA cohort, years 1994 to 2002.
 ADC AIDS-dementia complex; TOX brain toxoplasmosis; CCOC cryptococcosis; PML progressive multifocal encephalopathy; PBL primary brain lymphoma; FBL focal brain lesions; CI confidence interval. PYFU person-year follow-up.

HIV-SSS fırsatçı enfeksiyon insidansı

- 1996-97 insidans 1000 hasta yılında 13.1
- 2006-07 insidans 1000 hasta yılında 1

	Incidence per 1000 person-years
Overall	1.0*
Progressive multifocal leukoencephalopathy	0.7
Toxoplasmic encephalitis	0.4
Cryptococcal meningitis	0.2

Data are from 2006-07.² *The sum of the individual opportunistic infections is more than 1.0 because some individuals have more than one infection.

Table 1: Incidence of HIV-associated CNS opportunistic infections

Bölgelere göre SSS fırsatçı infeksiyonlarının dağılımı

Common CNS opportunistic infections

Asian and Pacific regions ²	Cryptococcal meningitis, cerebral toxoplasmosis, tuberculous meningitis, Japanese encephalitis B
Sub-Saharan Africa ⁴	Tuberculous meningitis, cryptococcal meningitis, cytomegalovirus, malaria
Europe and North America ²	PML, toxoplasmic encephalitis, cryptococcal meningitis
South America ⁵	Cerebral toxoplasmosis, tuberculous meningitis, cryptococcal meningitis; Chagas disease is reported in southern US states and South America ⁴

PML=progressive multifocal leukoencephalopathy.

Table 2: Incidence of HIV-associated CNS opportunistic infections by geographical region

HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment

Lauren N. Bowen¹, Bryan Smith¹, Daniel Reich², Martha Quezado³ and Avindra Nath¹

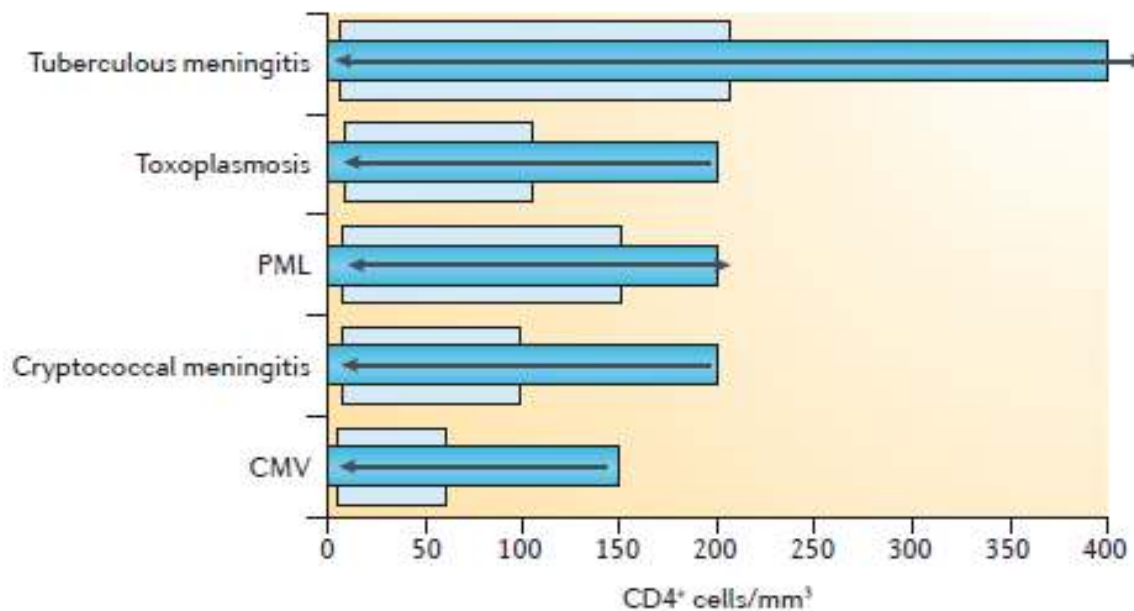
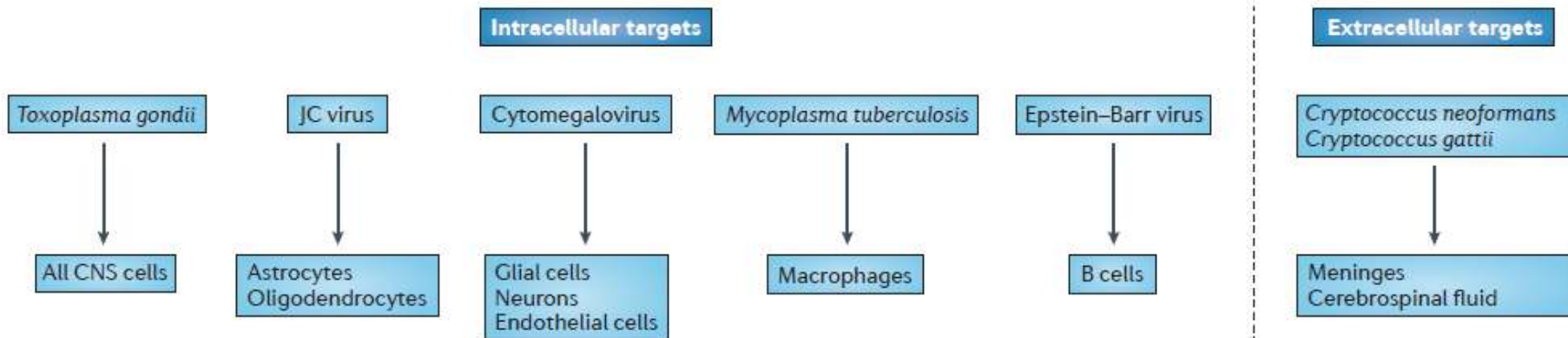


Figure 1 | Level of immunosuppression and risk of opportunistic infections. This

HIV-SSS fırsatçı enfeksiyonlarının genel özellikleri

- SSS fırsatçı enfeksiyonları tipik olarak CD4 hücre sayısı $<200 \mu\text{L}$ ortaya çıkar
- Vakaların %15'inde çoklu enfeksiyonlar mevcuttur ve bazı enfeksiyonlar ancak ART başlandıktan sonra ortaya çıkabilir.
- ART ile CD4 hücre sayısı $>200 \mu\text{L}$ kadar genellikle antimikrobiyal tedavi gereklidir.

Fırsatçı enfeksiyonların SSS tropizmi



British HIV Association and British Infection Association Guidelines for the Treatment of Opportunistic Infection in HIV-seropositive Individuals 2011

Table 2.1 Differential diagnosis of HIV-related opportunistic infections and malignancies of the CNS

Presentation	Main causes
Space-occupying lesion(s)	Toxoplasmosis, primary CNS lymphoma, PML*, TB, cryptococcus, metastatic non-Hodgkin lymphoma (NHL), syphilitic gummae
Encephalitis	HIV, varicella zoster virus, herpes simplex, syphilis
Meningitis	HIV seroconversion, <i>Cryptococcus</i> , TB, syphilis, bacteria e.g. <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Spastic paraparesis	HIV-vacuolar myelopathy, transverse myelitis from varicella-zoster virus, herpes simplex, HTLV-1, toxoplasmosis or syphilis
Polyradiculitis	CMV, NHL

*May also present with focal non-space-occupying lesions.

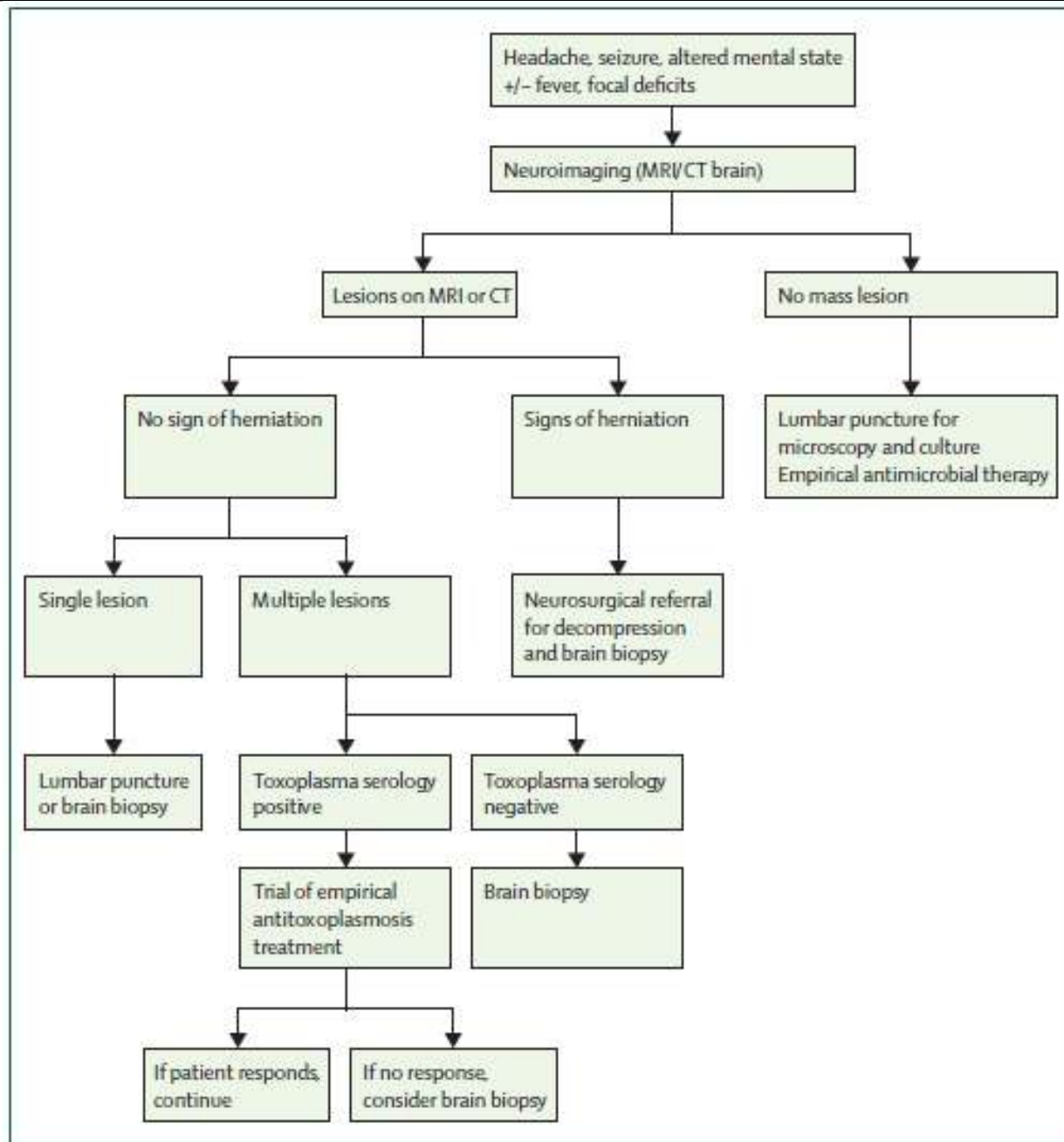
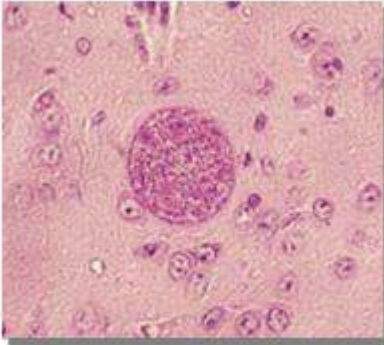


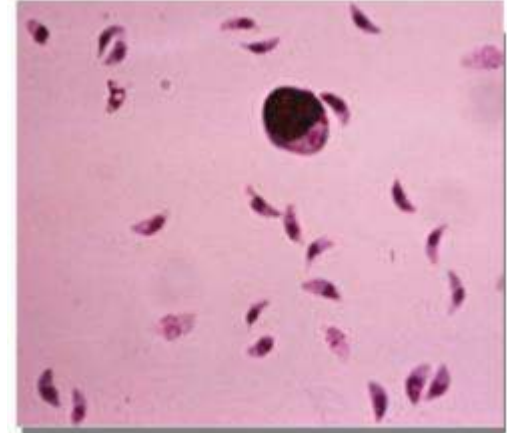
Figure 1: Algorithm of diagnostic principles for HIV-associated CNS opportunistic infections

SEREBRAL TOKSOPLAZMOZ

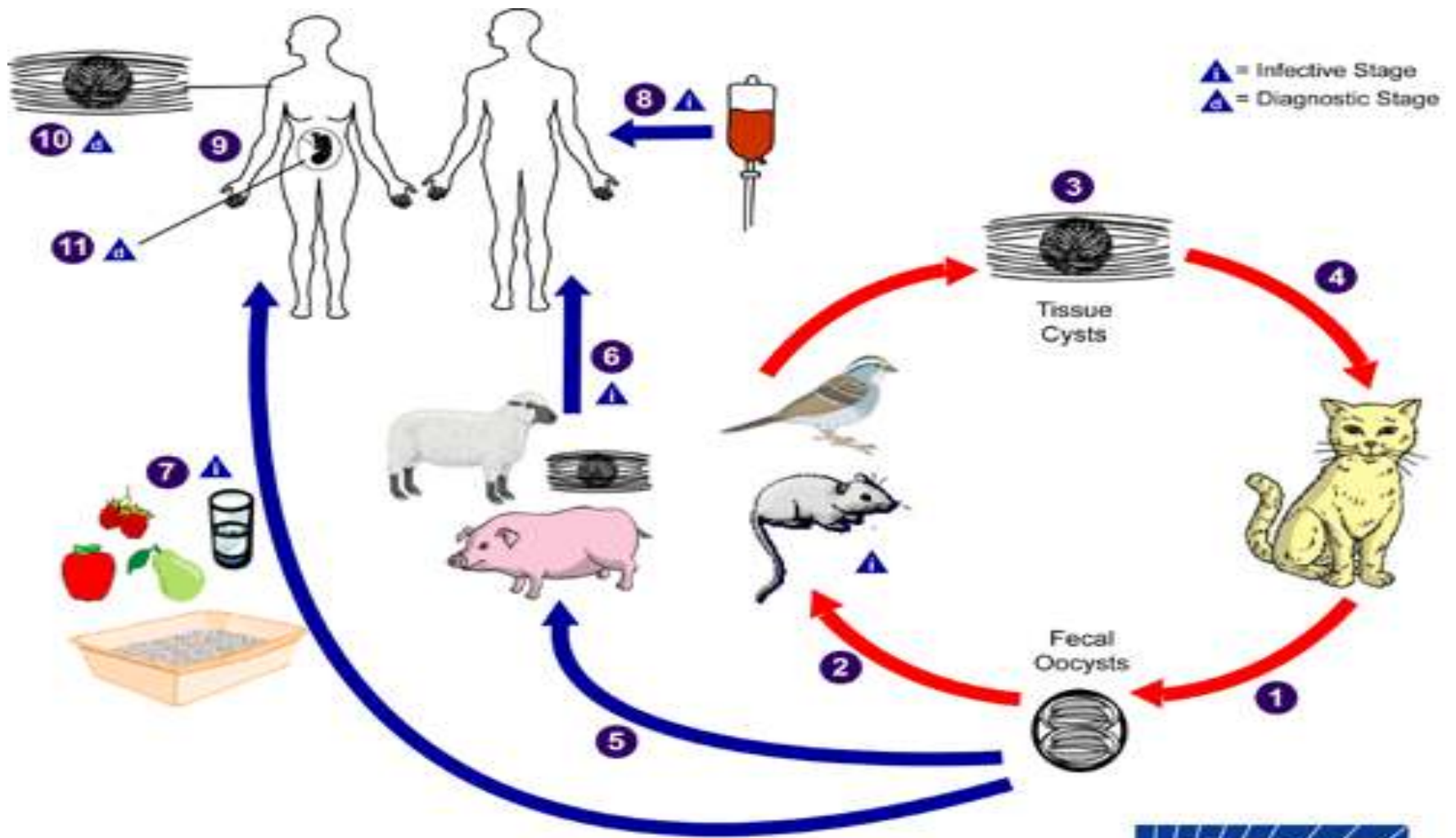
- Dünya nüfusunun 1/3'ü *Toxoplasma gondii* ile infekte
 - Türkiye'de seroprevalans %24-62
 - ABD %11
 - Avrupa, Latin Amerika ve Afrika ülkelerinde %50-80



Toxoplasma gondii doku kisti



Toxoplasma gondii trofozoiti



SEREBRAL TOKSOPLAZMOZ

- HIV enfekte kişilerde en sık görülen fırsatçı SSS infeksiyonu
 - Latent infeksiyonun reaktivasyonu
- **CD4 <100 hücre/mm³ risk yüksek**
- HIV + *CD4* < 200 hücre/mm³ toksoplazma profilaksisi almayan seropozitif bireylerde.....reaktivasyon oranı %30
 - ★ **Ensefalit (%80-90)**
 - **Pnömoni**
 - **Dissemine infeksiyon**

Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. aidsinfo.nih.gov, DHHS OIs 2020.

Serebral Toksoplazmozda Klinik

- **Bilinç değişikliği (%50-70)**
- **Fokal nörolojik bulgular (%60-70)**
 - Kranial sinir tutulumu
 - Motor defisit
 - Hareket bozukluęu
 - Afazi
- **Baş ağrısı (%40-50)**
- **Nöbet (%30-40)**
- **Ateş (%15-20)**

Serebral Toksoplazmozda Görüntüleme

MR/ BT:

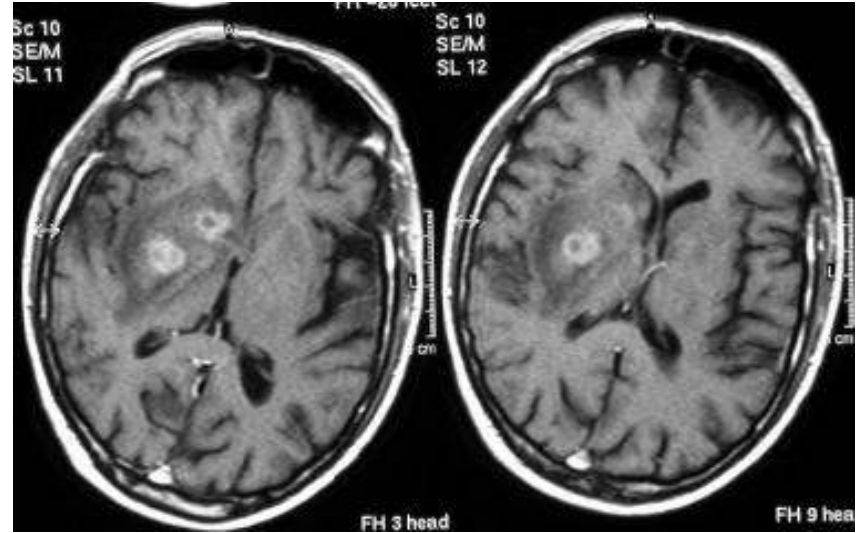
- Multipl çevresel kontrast tutan **halkasal lezyonlar (tipik)**

- Sıklıkla ödemle ilişkili


Nadiren:

- Beyinde tek lezyon
- Difüz ensefalit → hızlı progresyon

PET: Lenfoma ayırıcı tanısında yardımcı



Serebral Toksoplazmozda Tanı

- Serolojik testler; Toxo IgG (+), IgM (-)
Kantitatif antikor titresi yardımcı değil
Avidite yol gösterici değil
- BOS' da parazitin gösterilmesi...zor → 
- BOS'da *T.gondi* PCR ;sensitivitesi yüksek (%96-100)
spesifitesi düşük (%50)
- **Kesin tanı:** Beyin biyopsisi örneklerinin histopatolojik incelemesi.... Takizoid ve doku kistlerinin görülmesi ile tanı konulabilir.....İşlem oldukça zor

İki hafta tedaviye rağmen klinik ve radyolojik olarak kötüleşme varsa



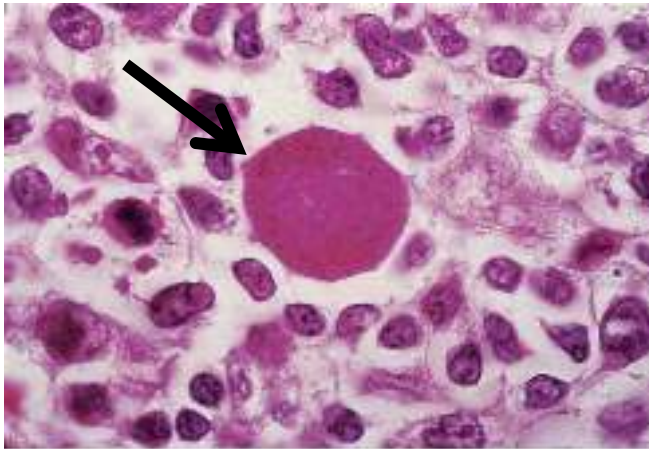
'Başlangıç tedavisine yanıtızsızlık'



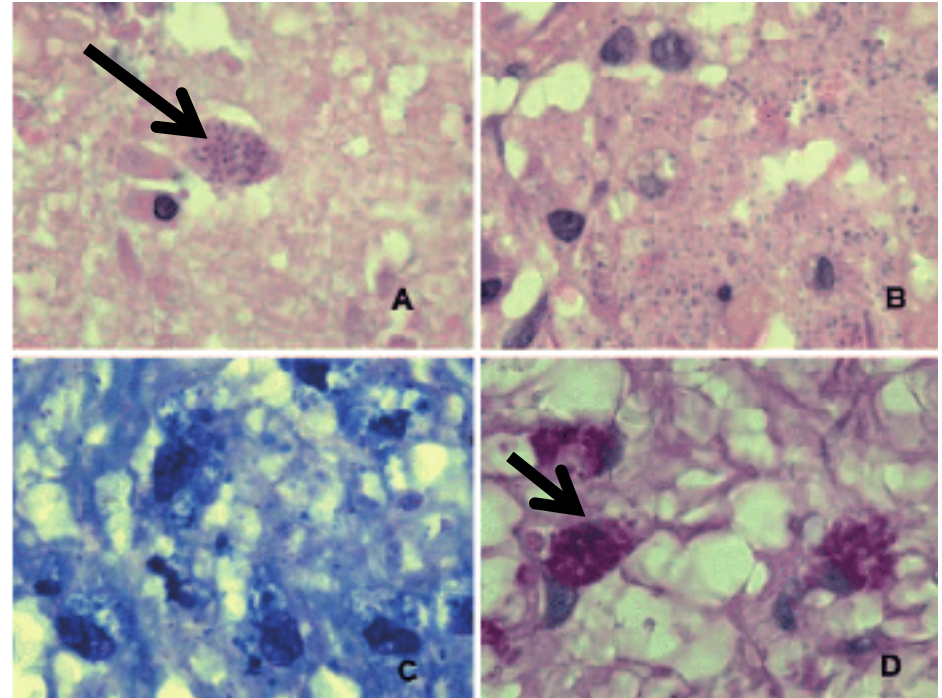
Beyin biyopsisi önerilir (BII)

Toksoplazmozda histopatolojik inceleme

- Beyin biyopsisi; oldukça invaziv
- Tedavi yanıtı olmayanlarda
 - Hematoksilen-eozin boyası
 - İmmünoperoksidaz



© 2012 Elsevier Inc.



Serebral Toksoplazmozda Tanı

Genellikle tanı **linik+radyolojik** bulgularla konur

- CD4<100hücre/mm³ ve T.gondi profilaksisi almıyorsa;
 - Uyumlu klinik bulgu
 - Anti-Toxo IgG+
 - Görüntülemelerde tipik radyolojik bulgu (multipl halkasal lezyonlar)

%90 tanı koydurur

Serebral Toksoplazmozda tedavi

- **ART Toksoplasma tanısından 2 - 3hf içinde (CIII)**
- **Tedavi (6-8hf)**
- Kullanılan ilaçlar ile doku kistleri eradike edilemiyor
Etkin ART ve idame tedavisi verilmezse 12 ayda relaps %50-80
- **+ sekonder profilaksi (CD4>200hücre/mm³ ve HIV RNA en az 6ay negatif)**

EACS October 2020

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

Serebral Toksoplazmozda tedavi

Tedavi süresi: 6-8 hafta

İlk Seçenek

Primetamin 200 mg po başlangıç dozu, sonra

• ≤ 60 kg

Primetamin 50 mg/gün po+ sulfadiazin 1000 mg 4x1 po+ folinik asid 10-25 mg/gün

• >60 kg

Primetamin 75 mg/gün po+ sülfadiazin 1500 mg 4x1 po+ folinik asid 10-25 mg/gün

Alternatif Tedavi

Primetamin-folinik asid po+ klindamisin 600 mg 4x1 po/IV

*TMP-SMX (TMP 5 mg/kg, SXT 25 mg/kg) 2x1 po/ IV

Atovakon 1500 mg 2x1 po+ primetamin-folinik asid

Atovakon 1500 mg 2x1 po+ sülfadiazin

Primetamin-folinik asid + azitromisin 900-1200 mg/gün po

DHHS-OIs 2021

Eacs 2021

Deksametazon; serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyon varsa

oklanabilir

Sekonder Profilaksi

CD4 > 200 hücre/mm³ ve en az 6 ay HIV RNA negatif

İlk seçeneK

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

Alternatif

- Klindamisin 600 mg 3x1 + Primetamin 25-50 mg + folinik asid 10-25 mg /gün
- TMP-SMX (160/800mg) tb 1x1
- Atovakon 750-1500 mg 2x1 + primetamin 25 mg + folinik asid 10 mg /gün

- Alternatif Atovakon 750-1500 mg 2x1

SSS'nin Kriptokok enfeksiyonları

- En sık *C. neoformans*
- EN SIK C:

C. gattii Avustralya, subtropikal

- Çoğunlukla **CD4 <100 hücre/mm³**
 - **CD4 <100 hücre/mm³ serumda kriptokok antijen testi önerilir.**

Kriptokok enfeksiyonları

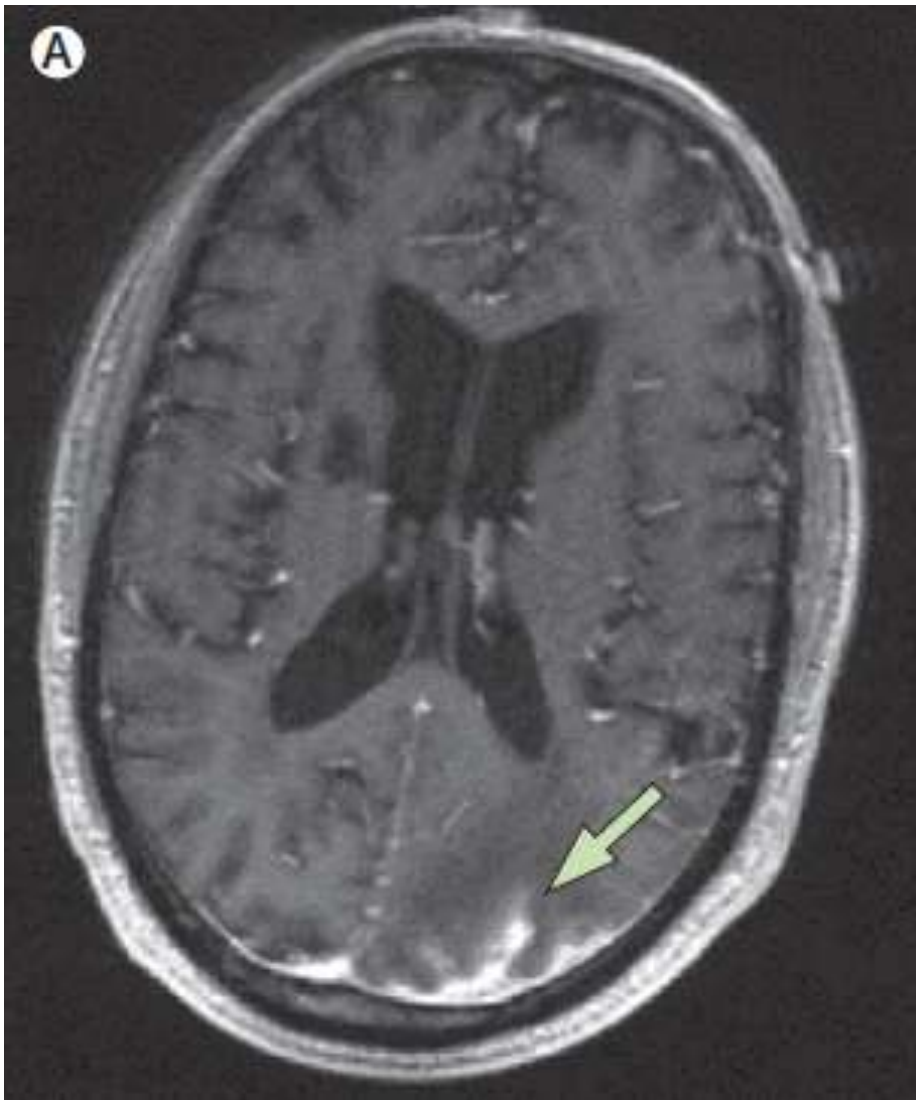


En sık subakut menenjit/meningoensefalit

- Yavaş başlangıç (1-2 hafta)
- **Baş ağrısı**, ateş, halsizlik en sık
- **supuratif**
- **Emesizlik** ve fotofobi nadir

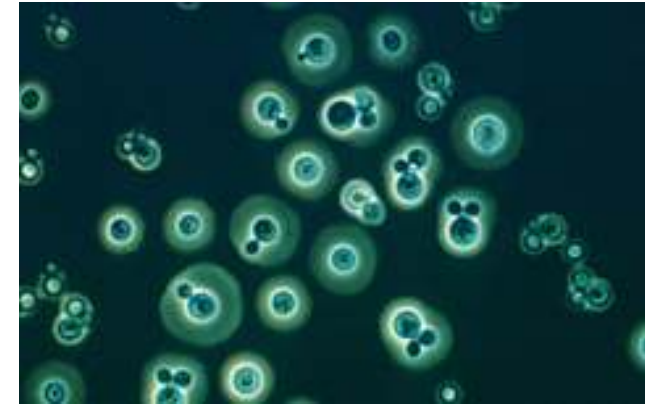
• Dissemine enfeksiyonlarda; menenjit/meningoensefalit

- Cilt döküntüsü
- **İşitme ve görme kaybı** (1-5 hafta)
- Ac tutulumunda; öksürük, dispne, lobar konsolidasyon



Kriptokokal menenjit tanısı

- BOS bulguları genellikle normal
 - <50 hücre, hafif artmış protein
 - Basınç yüksek: %60-80 \geq 25 cm H₂O
- **Kültür**
 - BOS (%95) , kan (%60)
- **Çini mürekkebi**
 - BOS (%70-80)
- **Kriptokok antijen testi**
 - BOS'ta %95
 - Kraniel tutulum varsa serumda %70-80 pozitif



Tanı: pozitif mikroskopi ya da antijen testi ya da kültürde üreme

Kriptokokal menenjit tedavisi

ART 2(indüksiyon)-10 hf (konsolidasyon)sonra başlanmalı

İndüksiyon tedavisi (2 hafta)

- Lipozomal amfoterisin B (3-4 mg/kg iv) veya Amfoterisin B deoksikolat(0.7 mg/kg iv)
- ve flusitozin (25 mg/kg po)* veya flukonazol 800-1200mg po/IV

Konsolidasyon tedavisi (8 hafta)

- Flukonazol (ilk gün 800mg yükleme, sonra 400 mg po veya iv)

Sekonder profilaksi (en az 1 yıl)

- Flukonazol (200 mg po)
- 1 yılın sonunda; CD4>100hücre/mm³ ve en az 3ay HIV RNA negatif ise kesilir, değilse devam

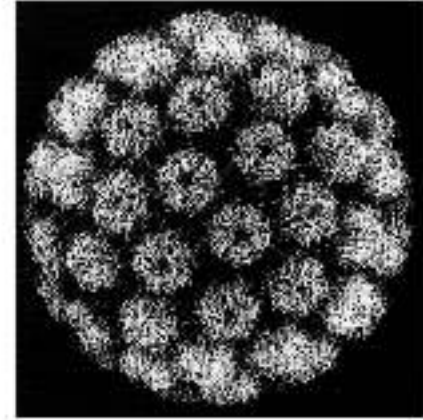
EACS 2021

DHHS-O1s-2021

Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)

- CD4 sayısı <100 hücre/mm³
- **JC virüs** (insan polyoma virüsü)
- Erişkinlerin %80'i seropozitifdir.
- Tedavisiz HIV prevalansı % 3-7
- Virüs lenfoid organlarda latent kalır
- İmmünesupresiflerde kranial yayılım
- **Subakut** başlangıçlı, **yavaş ilerleyen fokal demyelinizan** lezyonlarla karakterize

JC Virus



PML Patogenez

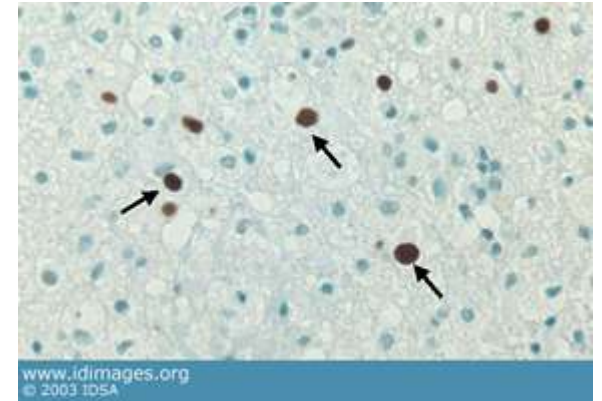
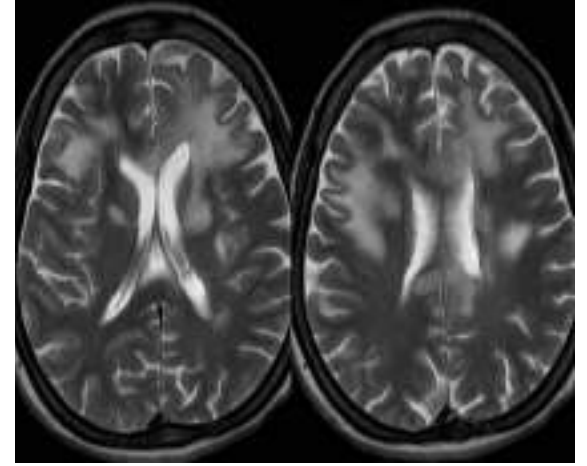
- Reaktivasyonda, HIV-1 TAT proteini JCvirüs replikasyonu için doğrudan bir kofaktör olarak hareket edebilir.
- Beyinde, JC virüsü esas olarak oligodendrositleri ve astrositleri enfekte eder.
- Miyelin kılıfı tahrip eden litik enfeksiyona neden olur

PML Klinik

- Haftalar içinde yavaş ilerleyen **fokal nörolojik bulgular**
 - Ataksi, hemianopsi, hemiparezi, dismetri

PML tanı

- **MR;**
 - bilateral, multiple
 - asimetrik, kontrast tutmayan demyelinizan lezyonlar
- **Kesin tanı; histopatolojik**
 - Beyin biyopsisinde immunohistokimyasal boyalarla virüsün gösterilmesi
 - Demiyelizasyon
- **Alternatif tanı; PCR**
 - BOS'da JCV-DNA'nın gösterilmesi
 - Duyarlılık %80, özgüllük %90



PML tedavisi

- Spesifik bir tedavisi yok
- Tedavinin esası: ART hızla başlanmalı!
- Sitarabin, Topocedan faydalı bulunmamış

PML-IRIS in patients with HIV infection

Clinical manifestations and treatment with steroids



K. Tan, BM, BS,
MRCP (UK)
R. Roda, MD, PhD
L. Ostrow, MD, PhD
J. McArthur, MBBS,
MPH
A. Nath, MD

Address correspondence and
reprint requests to Dr. Avindra
Nath, Department of Neurology,
509 Pathology, 600 N. Wolfe St.,
Baltimore, MD 21287
anath1@jhmi.edu

ABSTRACT

Background: Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) develops in immunosuppressed patients with HIV infection. PML may develop during combined antiretroviral therapy in these patients. We describe the types of PML in relation to immune reconstitution and the effects of steroid use in these patients.

Methods: We performed a retrospective review of the literature and recorded information on clinical features, microbiologic and pathology, treatment, and outcome.

Results: Of 54 patients with PML-IRIS, 36 developed PML and 18 had worsening of preexisting PML (PML-d-IRIS) after antiretroviral therapy. PML-IRIS developed between 1 week and 26 months after therapy. PML-d-IRIS patients developed IRIS earlier, had higher lesion loads on MRI of the brain, had shorter durations of survival, and had higher mortality rate compared to PML-s-IRIS patients. Twelve patients received treatment with steroids, of which five died and seven showed good neurologic recovery. Patients who survived had received steroids early after IRIS diagnosis for longer durations and had contrast enhancement on IRIS neuroimaging.

Conclusions: Immune reconstitution following initiation of combined antiretroviral therapy may lead to activation of an inflammatory response to detectable or latent JC virus infection. Early and prolonged treatment with steroids may be useful in these patients but requires further investigation. *Neurology* 2009;72:1458-1464

PML IRIS
54 olgu
Erken başlanan
ve uzun
steroid
tedavisi yararlı
olabilir

Incidence and prognosis of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-associated progressive multifocal leucoencephalopathy

S. Sainz-de-la-Maza^a, J. L. Casado^b, M. J. Pérez-Ellias^b, A. Moreno^b, C. Quereda^b, S. Moreno^b and I. Corral^a

^aDepartment of Neurology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid; and ^bDepartment of Neurology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain

Keywords:

AIDS, antiretroviral therapy, HIV, immune reconstitution inflammatory syndrome, JC virus, progressive multifocal leucoencephalopathy

Received 26 August 2015
Accepted 22 December 2015

European Journal of Neurology 2016, **23**: 919–925

doi:10.1111/ene.12963

Background and purpose: Progressive multifocal leucoencephalopathy (PML) is a rare, fatal, immunodeficiency-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) that can occur after the initiation of antiretroviral therapy (HAART). The aim of this study was to determine the incidence and prognosis of PML-IRIS in HIV-infected patients. We studied the influence of factors associated with PML-IRIS in HIV-infected patients on mortality of PML and the effect of early treatment with corticosteroids.

Methods: Single-center retrospective analysis of 59 HIV-infected patients diagnosed with PML from 1996 to 2012 who received HAART.

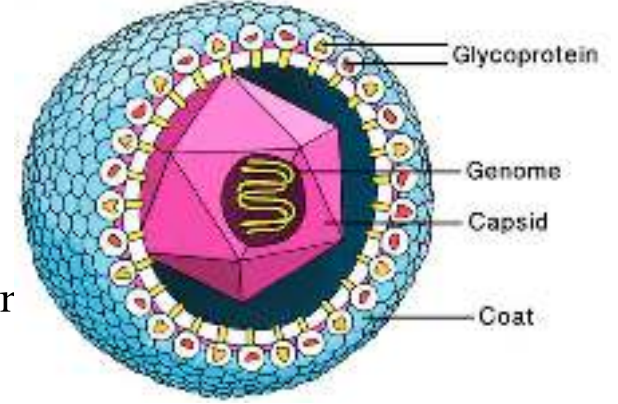
Results: Among 59 PML patients treated with HAART, 15 (25.2%) developed PML-IRIS (five delayed PML-IRIS, 10 early PML-IRIS). Patients who developed IRIS had lower CD4 counts (385 vs. 68.5, $P < 0.05$) and experienced a greater virological response to HAART (2.5log vs. 2.95log, $P < 0.05$). Early treatment with corticosteroids was initiated in 15 (100%) patients with PML-IRIS. On MRI, a new enhancing lesion was observed in 31.25% of PML-IRIS patients and in 12.5% of PML non-IRIS ($P < 0.01$). Survival rates were higher in patients with PML-IRIS compared to those with PML non-IRIS. Eighteen patients (11.7%) died, five of which had a good outcome. Patients who died were severely immunocompromised when treatment was initiated whereas patients who survived were treated before major neurological deterioration occurred.

Conclusions: Nearly one-third of HIV-infected patients with PML develop IRIS after initiating HAART. Patients severely immunocompromised who experience a rapid virological response to HAART have a higher risk for PML-IRIS. There was a trend for lower mortality in patients with IRIS. Early treatment with corticosteroids might be useful.

PML IRIS
59 olgu
Erken
başlanan
steroid
tedavisi
yararlı olabilir

CMV

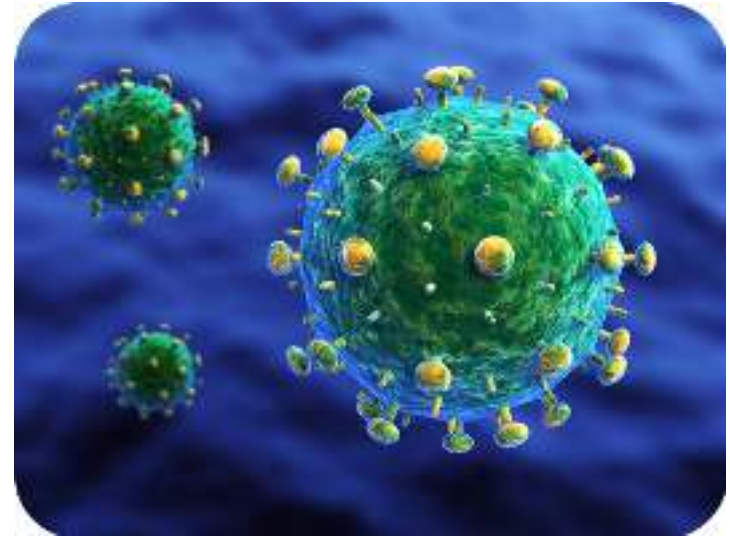
- Herpes virus ailesinden çift sarmallı DNA virusu
- Primer infeksiyondan sonrası hayat boyu latent kalabilir
- İmmünsüprese hastalarda reaktivasyon;
 - **Akut enfeksiyon** (ateş, halsizlik, artralji, miyalji, lökopeni, trombositopeni..vb)
 - **End organ hastalığı** (retinit, kolit, ösefajit, ensefalit, hepatit, pnömoni)



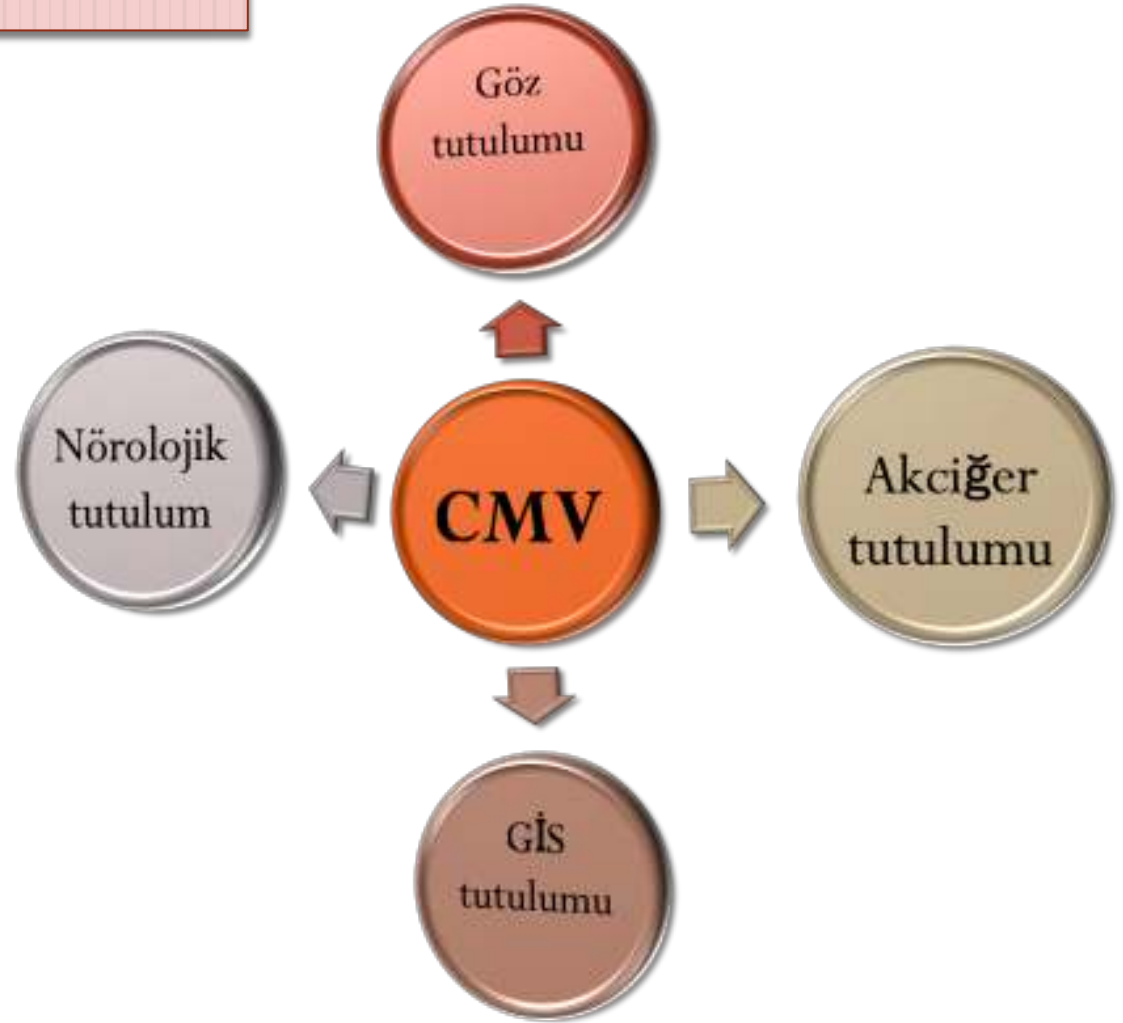
HIV hastalarında CMV reaktivasyonu için risk faktörleri

★ CD4 sayısı <50 hücre/ μ L

- Başka bir fırsatçı enfeksiyon varlığı
- Yüksek CMV viremisi
- Plasma HIV RNA >100.000 kopya/mL



CMV- Klinik Tablolar



CMV Nörolojik Tutulumu



Ventriküloensefalit

- Myelit
- Poliradikülopati
- Periferel nöropati



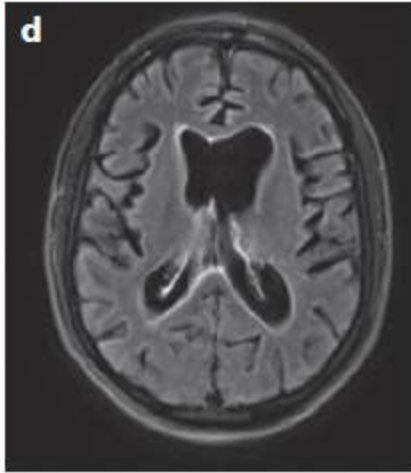
AIDS -related cytomegalovirus neurologic disease. Uptodate 2019
CMV, Adult and adolescent opportunistic infection. AIDSinfo 2018

Serebral CMV Klinik

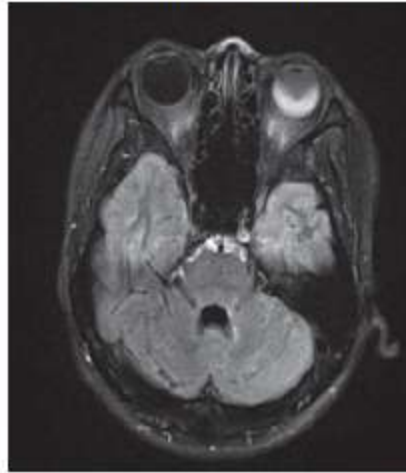
- Klinik: Haftalar içinde gelişir
- Ateş, baş ağrısı, mental durum, kişilik değişikliği, konsantrasyon güçlüğü, somnolans
- BOS: protein yüksek, lenfositler pleositoz, glikoz düşük veya normal

- Radyoloji: MR ventriküler genişleme, kortikal atrofi, periventriküler beyaz cevher anormalliği, retinit

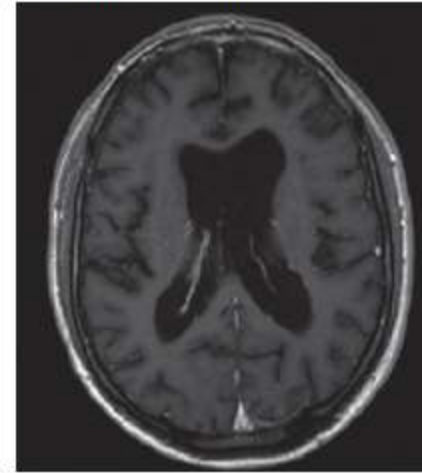
Post-gadolinium FLAIR



Post-gadolinium FLAIR

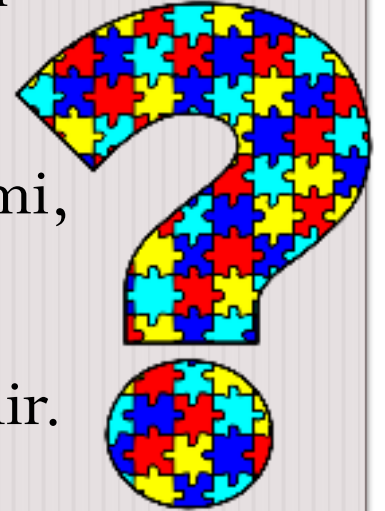


Post-gadolinium T1



CMV Enfeksiyonlarının Tanısı

- Latent bir virus olmasından dolayı..... tanı zor
- End organ hastalığı olmaksızın ($CD4 < 50$) viremi,
- Viremi saptanmaksızın end organ hastalığı olabilir.



CMV Tanı-Serolojik Testler

- Serumda CMV IgM pozitifliği ya da IgG 4 kat titre artışı...akut ya da yeni geçirilen enfeksiyon
- IgG pozitifliği geçirilmiş enfeksiyon
- **CMV antikörlerinin varlığı tanı koydurucu değil**
- CMV IgG'nin negatif olması hastalık şüphesini ortadan kaldırabilir.

Overview of diagnostic tests for cytomegalovirus infection. UpToDate 2021
Approach to the diagnosis of cytomegalovirus infection. UpToDate 2021

CMV Tanı-Moleküler Testler

- Quantitative real time CMV PCR.....oldukça sensitif



Latent DNA ile aktif replikatif virus ayırımını yapamaz

Farklı cihazlar ve laboratuvarlar arasındaki sonuçlar değişken
(standart IU/mL kullanılmasına tam standardizasyon yok)

- Viral replikasyonu belirleyen **bir cut-off deęeri mevcut değil**

CMV-Kültür

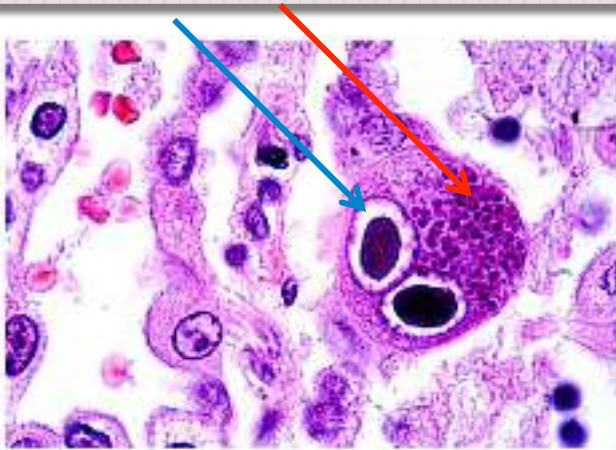
- **Konvensiyonel hücre kültürü**
 - 1-6 hafta sonra sitopatik etki
 - Kan kültürünün sensitivitesi düşük ama spesifitesi yüksek
 - Doku ve vücut sıvıları (idrar) kültüre daha uygun ama aktif hastalığı göstermede yetersiz*
- **Shell vial hücre kültürü**
 - 2-3 günde hızlı sonuç
 - Spesifite ve sensitivitesi benzer

Overview of diagnostic tests for cytomegalovirus infection. UpToDate 2021

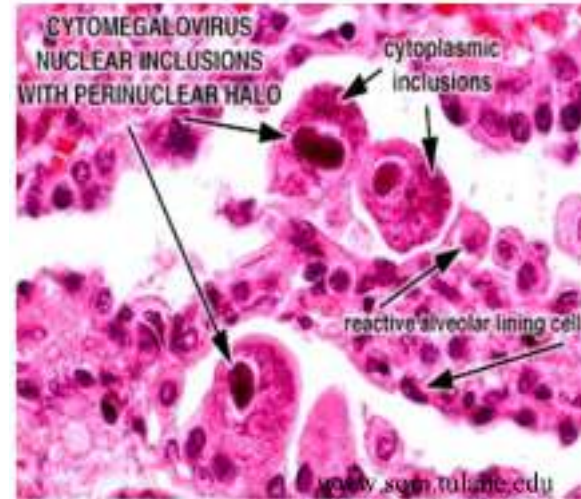
Approach to the diagnosis of cytomegalovirus infection. UpToDate 2021

CMV Tanı-Histopatoloji

- Lezyondan alınan doku biyopsilerinde bazı vücut sıvılarında (BAL);
 - **Bazofilik** intranükleer inklüzyonlar
 - **Eozinofilik** sitoplazmik inklüzyonlar
- End organ enfeksiyonunun tanısında **ALTIN STANDART**



Hematoxylin-eosin-bowl-izkoger kesitinde ilk çekim açılı
inklüzyonlar (480X).
Courtesy of Dr. M. L. Wiktorowicz, PhD, Scientific Director, Virology &
Molecular Biology, Wanda Medical Laboratory, Ann Arbor, Michigan.



CMV-Klinik tablolar için tanı önerileri

- **Retinit tanısı:**

- Tipik retinal lezyon ve
- Tedaviye cevap

- **Ösefajit/kolit tanısı:**

- Endoskopik ülserler ve,
- Tipik histopatolojik bulgular

- **Ensefalit/myelit tanısı:**

- Klinik bulgular ve
- BOS ta PCR pozitifliği

- **Pnömoni tanısı;**

- Klinik ve radyolojik bulgular
- BAL ya da biyopsi materyallerinde tipik inklüzon cisimciklerinin varlığı ve,
- Pnömoniyeye yol açabilecek başka patojenin olmaması



EACS European
AIDS Clinical Society

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



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



	Drug	Dose	Comments
Retinitis, immediate sight-threatening lesions	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	3 weeks, then secondary prophylaxis
	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	Foscarnet used as alternative therapy if toxicity or resistance to ganciclovir. Some experts would add intravitreal injections of ganciclovir (2 mg) or foscarnet (2.4 mg) for 1-4 doses over 7-10 days in combination with systemic CMV treatment
Retinitis, small peripheral retinal lesions	valganciclovir	900 mg bid po (with food)	2-3 weeks, then secondary prophylaxis
	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	
Oesophagitis/Colitis	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	3-6 weeks, until symptoms resolved, then secondary prophylaxis
	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	
	or valganciclovir	900 mg bid po (with food)	In milder disease if oral treatment tolerated
Encephalitis/Myelitis	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	Treat until symptoms resolved and CMV replication in CSF has cleared (negative PCR DNA-CMV in CSF)
	foscarnet	90 mg/kg bid iv	Treatment is individualised according to clinical symptoms and response to

DHHS 2021

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





Secondary Prophylaxis/ Maintenance therapy: Cytomegalovirus (CMV) Retinitis

Stop: if CD4 count > 100 cells/ μ L and HIV-VL undetectable over 3 months

Regimens listed are alternatives

valganciclovir	900 mg qd po (with food)
or ganciclovir	5 mg/kg qd (x 5 days/ week) iv
or foscarnet	90-120 mg/kg qd (x 5 days/ week) iv
or cidofovir + probenecid + hydration	1 x 5 mg/kg every 2 weeks iv

Sekonder profilaksi süresi; 3-6 ay boyunca CD4 > 100 hücre/ μ L

DHHS 2021

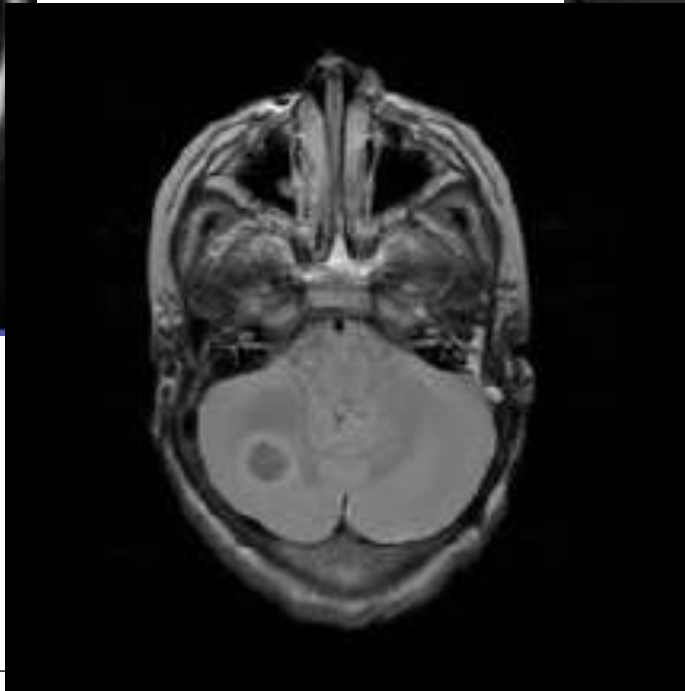
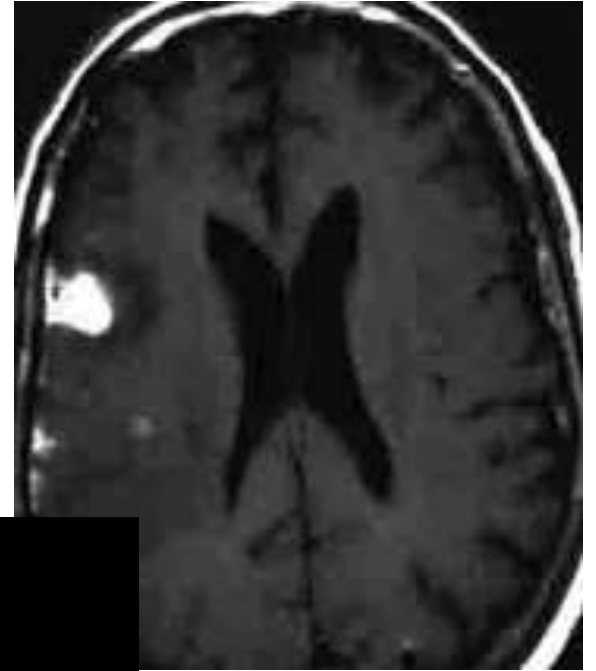
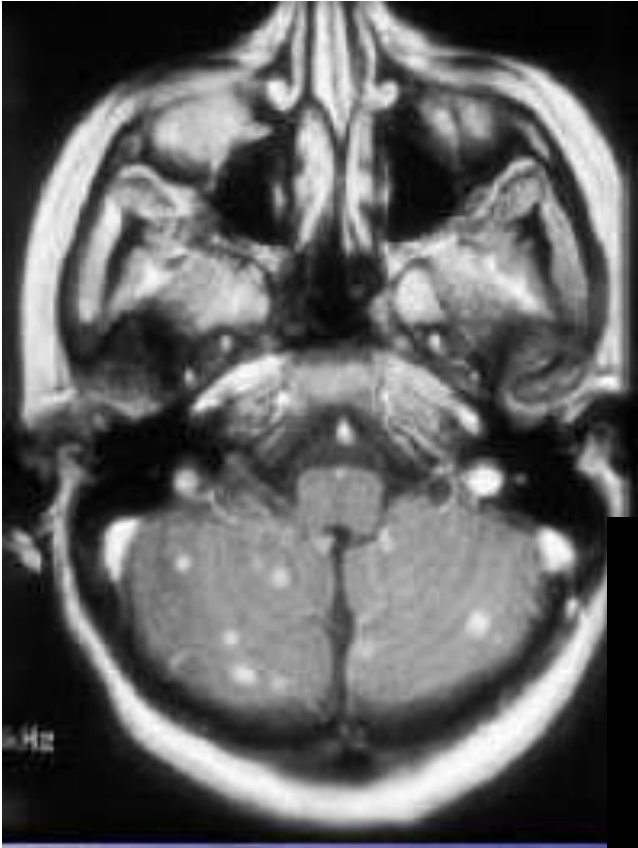
**Guidelines for the Prevention and Treatment of
Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults
and Adolescents**



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

Tüberküloz

- Ülkemizde insidans 15 / 100,000
- Ülkemizde Tbc hastalarında HIV prevalansı %1
- CD4 <200 hücre/mm³.....atipik prezentasyon



TBC tanı

- **BOS'da ARB;**
 - **CD4 < 200 hücre/mm³ basil görme duyarlılığı düşüktür**
- **TBC Kültürü;**
 - Löwenstein-jensen 2-6 haftada ürer; 15-30 günde direnç verir
 - Bactec, 2-4 hf ürer
 - MGİT 960; ≥ 7 günde ürer; 7-14 günde direnç verir

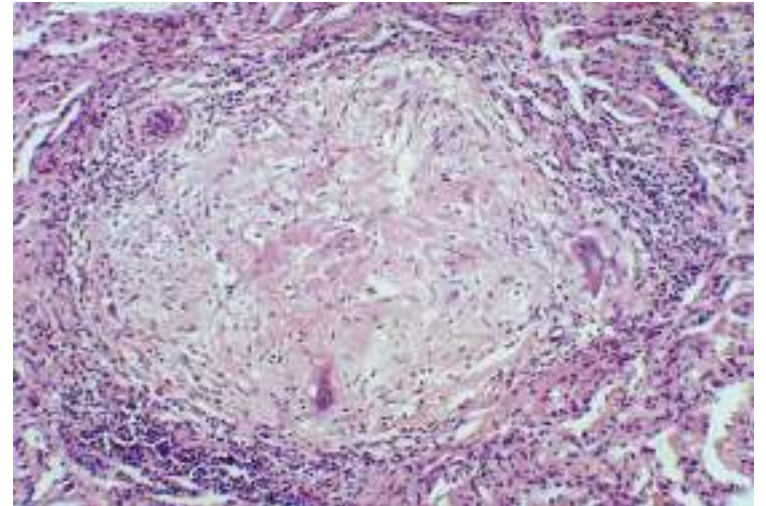


TBC tanı

- **Histopatolojik tanı ;**

- Kazeöz nekrozlu veya nekrozsuz granülomlar (granülomatöz enflamasyon)

- **CD4<200 olanlarda granülom oluşmayabilir**



TBC tanı

★ **Moleküler tanı testleri** → **Xpert/MTB/RIF Ultra** (nükleik asid amplifikasyon testi)

- BOS da duyarlılığı %95
- Hızlı sonuç

★ **Serolojik testler** → **İdrarda LAM** (Lipoarabinomannan)

- M tuberculosis'in hücre duvar polisakkartidir
- ELİSA ile saptanır
- HIV'lilerde immüdüskünlük arttıkça (+) lik oranı artmaktadır
- CD4<100 Duyarlılık %50, Özgüllük %95

TBC hastasında ART ne zaman başlanmalı?

- **CD4<50/mm³** ise anti tüberküloz tedaviyi başla ART **iki hafta** içinde başla
- **CD4>50/mm³** ise anti tüberküloz tedaviyi başladıktan **8-12 hafta** sonraya kadar ART ertelenebilir

TBC de ART seçimi

Table 3. Dosing Recommendations for Anti-TB Drugs for Treatment of Active Drug Sensitive TB
(Last updated September 27, 2019; last reviewed September 27, 2019)

TB Drug	ARV Drugs	Daily Dose
Isoniazid	All ARVs	5 mg/kg (usual dose 300 mg)
Rifampin ^{a,b}	With HIV PIs, DOR, ETR, RPV, BIC, or EVG/c	Not recommended
Note: DTG, RAL, and MVC doses need to be adjusted when used with rifampin	With TAF	Use with caution ^c at dose indicated below
	With other ARV drugs	10 mg/kg (usual dose 600 mg)
Rifabutin ^a	With PI with COBI, TAF, BIC, or EVG/c - containing regimens	Not recommended
Note: DOR and RPV doses need to be adjusted when used with rifabutin	With DTG, RAL, EFV, DOR, RPV	5 mg/kg (usual dose 300 mg)
	With HIV PIs with RTV	150 mg ^d
	With EFV	450–600 mg
Pyrazinamide	All ARVs	Weight-Based Dosing <ul style="list-style-type: none"> • <i>Weighting 40–55 kg:</i> 1,000 mg (18.2–25.0 mg/kg) • <i>Weighting 56–75 kg:</i> 1,500 mg (20.0–26.8 mg/kg) • <i>Weighting 76–90 kg:</i> 2,000 mg (22.2–26.3 mg/kg) • <i>Weighting >90 kg:</i> 2,000 mg^e
Ethambutol	All ARVs	Weight-Based Dosing <ul style="list-style-type: none"> • <i>Weighting 40–55 kg:</i> 800 mg (14.5–20.0 mg/kg) • <i>Weighting 56–75 kg:</i> 1,200 mg (16.0–21.4 mg/kg) • <i>Weighting 76–90 kg:</i> 1,600 mg (17.8–21.1 mg/kg) • <i>Weighting >90 kg:</i> 1,600 mg^e

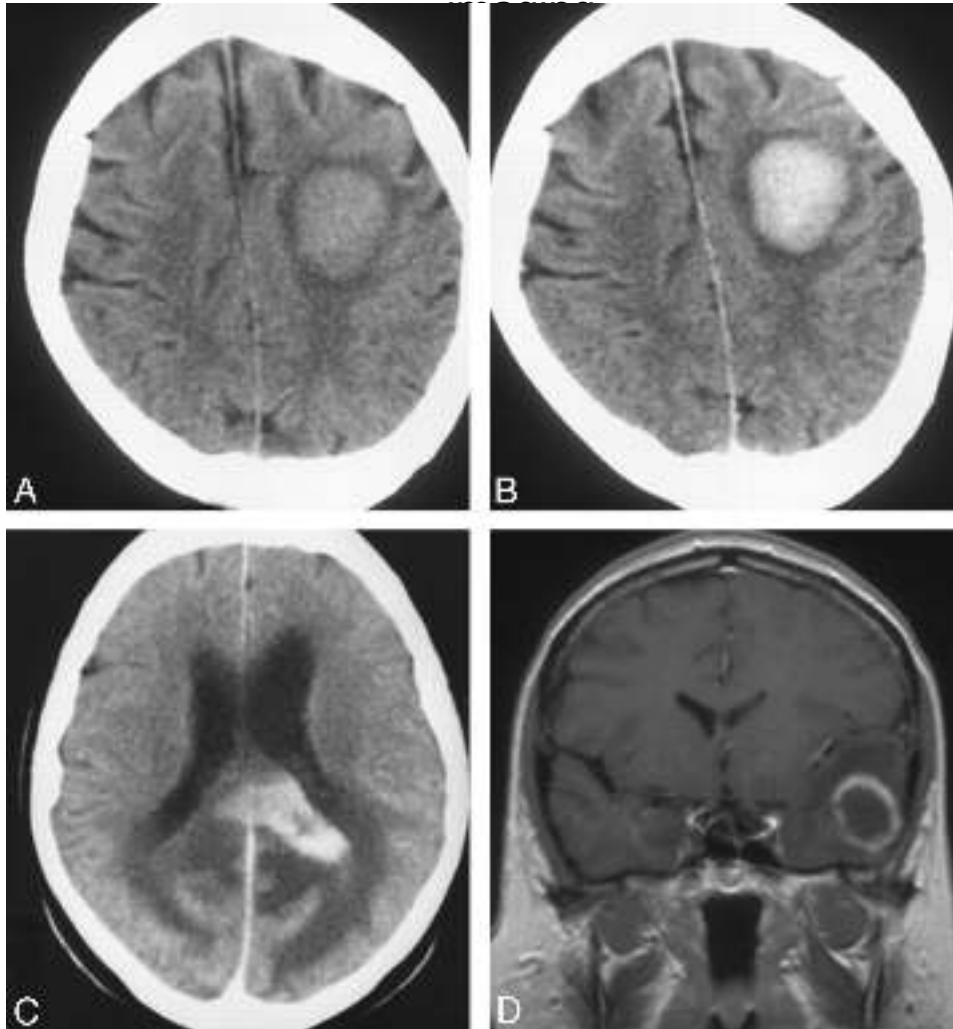
TBC de ART seçimi

- Eğer rifampin kullanılacaksa:
 - **Raltegravir:** doz 2x800 mg/gün'e geçilir
 - **Dolutegravir:** 2x50 mg/gün

PRİMER SANTRAL SİNİR SİSTEMİ LENFOMASI (PSSSL)

- Yüksek dereceli bir B lenfosit tümörüdür
- Tümör hücrelerinde EBV genomu saptanmıştır
- Baş ağrısı, ve haftalar içinde bilişsel fonksiyonlarda kötüleşme, serebral fonksiyonlarda bozulma
- İlerleyen dönemde kranial sinir defisitleri, disfazi, hemiparezi, konvülsiyon gibi fokal problemler
- Serebral toksoplazmozis ile karışır, ayırıcı tanısı zordur.

Single lesion at CT (A-C) and MR imaging (D) in 3 patients: a hyperattenuated lesion in the frontal lobe on noncontrast CT (A) with marked enhancement at contrast-enhanced CT (B). C, Marked contrast enhancement is seen in a lesion in the corpus callosum. D, Focal lesion has ring enhancement in the left temporal lobe on coronal T1-weighted contrast-enhanced MR



**I.S. Haldorsen et al. AJNR Am J Neuroradiol
2009;30:744-751**



PSSSL- TANI

- BOS' da EBV' nin PCR ile gösterilmesi tanıda yardımcıdır
- Perfüzyon MR, Talyum (SPECT), MR spektroskopisi

Toksoplazmoz ve PSSSL ayırımı

	Toksoplazmoz	Lenfoma
Lezyon	Multipl	Tek
Tutulum	Bazal ganglia	Subependimal
Kontrastlanma	Çepersel, nodüler	Solid
Kanama	Lezyon periferinde	Tedavi öncesinde yok
Talyum SPECT	Negatif	Pozitif
MR spektroskopi	Azalmış kolin düzeyi	Artmış kolin düzeyi
Perfüzyon MR	Azalmış kan akımı	Artmış kan akımı

PSSSL TEDAVİ

- Tedavi edilmezse yaşam ortalama 1 ay
- Kranial radyoterapi ve
- Kortikosteroid tedavisi ile yaşam 4-6 ay

•

Teşekkürler



NÖROSİFİLİZ

- Sifiliz ve HIV' de risk faktörleri ortak,
- Beyin, meninksler, spinal kord ve sinir köklerini
- Tanıda atravmatik BOS VDRL testi spesifiktir, sensitivitesi düşüktür.
- BOS treponem spesifik testleri oldukça sensitif, fakat spesifitesi düşüktür.
- BOS fluoresan treponemal antikor testinin negatif olması nörosifilizi ekarte eder.

TEDAVİ

- Kristalize penisilin G 6x3-4 milyon Ü/g İV 10- 14 gün
- Prokain penisilin 2.4 milyon Ü/g İM
- Oral probenesid 4x500 mg/g
- Tedavi edilen hastalarda pleositoz kayboluncaya kadar 6 ayda bir BOS değerlendirilir.

AIDS -Demans kompleksi (ADK)

- • En sık görülen nörolojik komplikasyondur.
- • AIDS' e özel bir hastalık ve prevalansı % 7
- • Otopside sıklık %70 olup, başlangıç genelde
- sinsidir.
- • İnfeksiyonun ilk yada ikinci yılında görülür.
- • SSS' nin beyaz cevherini tutan ilerleyici nörolojik
- sendrom,
- • Kavramaya ait anomaliler, Psikomotor gerilik,
- • Fırsatçı infeksiyonların eklenmesi ile spastik
- paraparezi, ataksi, nöropati görülür.

ADK Patolojik bulguları

- Frontal ve temporal loblarda serebral atrofi,
- Gliozis ve fokal nekrozis
- Demiyelizasyon ve vakuolizasyon
- Birkaç nukleuslu dev hücreler
- Mikroglial nodüller

ADK TANI

- Erken tanı konmasında formal nöropsikolojik testler (konsantrasyon, hafıza, duyu..)
- Kranial BT ve MRG
- Radyolojik en sık bulgular: Genişlemiş ventriküller, serebral sulkuslarla karakterli jeneralize serebral atrofi,
- T2 ağırlıklı MRG' da hemisferik, sınırları keskin olmayan,
- simetrik, hiperintens beyaz cevher lezyonları,
- BOS' ta hafif protein artışı ve lenfositik pleositoz,
- Normal- hafif düşük glikoz
- HIV 1 antikorları pozitiftir.