

İRİS Mİ? LATENT TB AKTİVASYONU MU?

Dr. Çiğdem MERMUTLUOĞLU

Dicle Üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

İlk Başvuru-4 Ağustos 2021

- 37 yaş, erkek
- Bekar
- Heterosexuel
- Sağlık çalışanı
- Şikayeti: Vücudunda kaşıntı
- Dermatoloji polikliniğine başvurmuş
- Yaygın ürtiker ön tanısı ile reçete düzenlenmiş
- Anti-HIV pozitif-----Enfeksiyon Hastalıkları plk yönlendirildi



Enfeksiyon hastalıkları poliklinik

- Aktif şikayeti yok
- Şüpheli cinsel temas öyküsü?
- Sağlık hizmetleri ile ilişkili maruziyet öyküsü?
- Damar içi madde kullanımı?

Enfeksiyon hastalıkları
poliklinik
(1 hafta sonra)

HIV ile enfekte olduğunu öğrendi (doğrulama testi pozitif)

HIV enfeksiyonu hakkında bilgilendirildi

Hastaya ART hakkında bilgi verildi

Hasta bilgilerinin rızası olmadan kimse ile paylaşılmayacağı anlatıldı

Tedavi öncesi istenen tetkikler

HIV-RNA, CD4 sayısı

Hemogram, biyokimya, sedim, CRP

Serolojik testler

Viral markerlar

Sifiliz

PPD

Akciğer grafisi

Enfeksiyon hastalıkları poliklinik

- Özgeçmiş: Kronik hastalık yok
Operasyon yok
- Aile öyküsü: Kardiyovasküler hastalık
Diyabetes mellitus
Kronik böbrek hastalığı
Tüberküloz yok
- Kullandığı ilaçlar: Antihistaminik
- Sigara/Alkol var

Fizik muayene:

- Genel durumu iyi, bilinç açık, oryante, koopere
- Ateş: 36.7 N: 93 TA: 110/70 SS: 18/dk Saturasyon: 95
- Yüz, boyun, gövde ve kollarda 5-10 mm. çaplı ürtiker plağı mevcut (solma eğiliminde)
- Periferik lenfadenopati yok
- Akciğer sesleri doğal
- Batın barsak sesleri normoaktif, rebound, defans yok
- Genitoüriner sistem doğal

Hemogram:

Lökosit: 4800

CD4 T lenfosit: 53.9/mm³ (%5.5)

HIV RNA: 434.996 kopya/ml

Biyokimya :

Üre: 28mg/dl

Kreatinin: 0,46mg/dl

ALT: 28 U/L

AST: 39 U/L

GGT: 67 U/L

LDH: 65 U/L

LDL: 93

HDL: 54

TG: 201

Kolesterol: 188

Fosfor: 3.8

Sedim: 11

CRP: 1,1 mg/dl

Serolojik testler: VDRL: negatif

CMV IgG (+), IgM negatif

Toxo IgG (+), IgM negatif

VZV IgG(+) IgM negatif

HSV 1 ve 2 IgG(+) IgM negatif

Viral hepatit markerları: HBsAg negatif

Anti HBcIgG pozitif

Anti HBs: pozitif

Anti HCV negatif

Anti HIV: pozitif

Görüntüleme: Batın USG: özellik yok

Akciğer grafisi : doğal

Gözdibi muayenesi: Doğal

VKİ: 23

PPD: 1 mm

Latent tüberküloz?

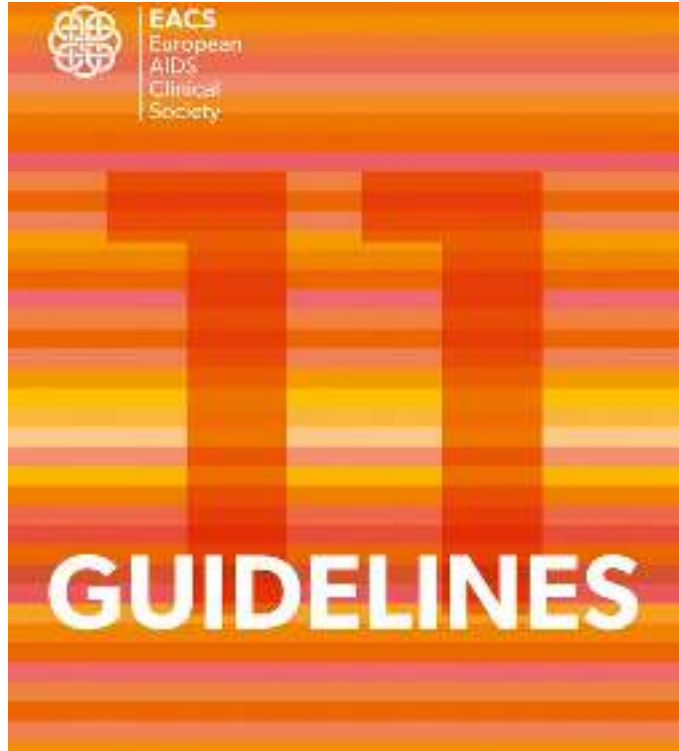


Akciğer grafisi doğal



PPD 1mm

Tedavi



ART?



Fırsatçı enfeksiyon
proflaksisi?

Fırsatçı enfeksiyon profilaksisi

- Coccidioidomycosis
- Histoplasma capsulatum infection
- Mycobacterium avium complex (MAC) **CD4<50**
- Mycobacterium tuberculosis infection (TB) (i.e., treatment of latent TB infection [LTBI])
- **Pneumocystis Pneumonia (PCP)---CD4<200**
- Syphilis
- **Toxoplasma gondii encephalitis----CD4<100**
- Varicella Zoster Virus (VZV)

*<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines>

Ne yaptık?

Antiretroviral tedavi :

*TDF/FTC 245/200 mg, 1 tablet/gün + RAL 400 mg, 2 tablet/gün

Fırsatçı Enfeksiyon Profilaksisi :

*Pneumocystis jirovecii Pnömonisi (PcP) & Toksoplazma gondii

TMP-SMX (800/160 mg)fort tablet 1 x1/gün po

Enfeksiyon hastalıkları poliklinik 14.9.2021

- Hasta polikliniğimize **ateş, öksürük, nefes darlığı, halsizlik** ve **terleme** şikayeti ile başvurdu
- Şikayetlerinin ART'nin 2. haftasında başladığı ancak çok önemsemediğini belirtiyor. Son bir haftadır daha da şiddetlenmiş
- ART uyumu iyi
- COVID PCR negatif
- Hasta kliniğimize yatırıldı

14.09.2021

Ateş: 38,1°C N: 115/dk TA: 110/70mmHg SS: 21/dk Sat: %95 (eforla dispne tarifliyor)

FM: - Hasta düşükün görünümde, bilinç açık, oryante, koopere

- Akciğer sesleri dinlemekle bilateral akciğer alt zonlarda ral

- Diğer sistem muayeneleri doğal

İstenen Tetkikler

Kan kültürleri

İdrar tetkiki, idrar mikroskopisi ve idrar kültürü

Balgam kültürü (TB ve bakteriyel), ARB boyama

Gaita kültürü

TKP ön tanısı ile Ampisilin-Sulbaktam başlandı



İstenen Tetkikler

Hematoloji: Tam kan sayımı, ESR ve periferik yayma

Biyokimya: Karaciğer ve böbrek fonksiyonları, CRP, LDH

Serolojik testler: Sifiliz, CMV, EBV, Toksoplazma, CMV PCR

HIV RNA ve CD4

PPD yapıldı

Akciğer grafisi, toraks tomografi



Hemogram: Lökosit: 2.03 10e3/uL
CD4 T lenfosit: 80/mm3
HIV RNA:86.554 copy/ml
PLT: 312 10e3/uL

Biyokimya : Üre: 28mg/dl
Kreatinin: 0,79mg/dl
ALT: 36 U/L
AST: 59 U/L
GGT: 85 U/L
LDH: 281 U/L
CRP: 3,1 (0-0,5)

Sedim:36

Kan-idrar: üreme olmadı
Gaita kültür: normal gaita florası
İdrar ve gaita mikroskopisi: normal
İdrar ARB: NEGATİF
Balgam ARB: ++POZİTİF (1.gün)
++POZİTİF (2. gün)

Serolojik testler: Sifiliz: negatif
CMV IgG pozitif, IgM negatif
Toxo IgG pozitif, IgM negatif
VZVlgG: pozitif
CMV DNA : negatif

Viral hepatit markerları: HBsAg: negatif
Anti HBcIgG pozitif
Anti Hbs: pozitif
Anti HCV negatif

Solunum paneli : negatif

Görüntüleme: Akciğer grafisi
Toraks tomografi: Çekilemedi
Batın USG: doğal

PPD: 3 mm



1. CD4sayısı yükselmesine, viral yükün azalmasına rağmen hastanın kliniğini kötüleştiren durum: TB-IRIS mi?
2. Latent tüberküloz enfeksiyon aktivasyonu mu?
3. Aktif tüberküloz?



Latent tüberkölöz

- Aktif tüberkölöz olmaksızın immünsüpresif kişilerde PPD testinin ≥ 5 mm olması veya IGRA testi pozitifliği gibi *M. tuberculosis*'e özgül immün yanıtın olması latent tüberkölöz enfeksiyonu (LTBE) olarak tanımlanmaktadır.
- LTBE'li HIV negatif kişiler arasında TB aktivasyon riski %5 iken, HIV ile yaşayan bireylerde %3-16

Latent tüberküloz

- LTBE tedavisi, HIV enfeksiyonu olan kişilerde TB hastalığı riskini azaltır
- PPD \geq 5mm veya IGRA(+) veya balgam ARB + kişilerle yakın teması (haftada 4 saat) olan HIV enfekte kişilere profilaksi verilmelidir
- CD4 hücre sayısı <200 hücre/mm³ olan ve LTBE için negatif tanısal testleri olan kişiler CD4 hücre sayısı >200 hücre/mm³ olduğunda PPD tekrarlanmalıdır

Latent tüberküloz enfeksiyonu

- ***İsoniazid** 5 mg/kg/gün (maks.300 mg) +**piridoksin** (Vit B6) 25 mg/gün 6-9 ay veya
- ***Rifampisin** 600 mg/gün veya **rifabutin** 4 ay veya iki rejim birlikte 3 ay veya
- ***İsoniazid** 900 mg/gün ve **Rifampisin** 600 mg/gün po 3 ay veya
- ***İsoniazid** 900 mg/gün ve **rifapentin** (15-30 mg/kg, maksimum 900 mg, haftada bir doz) 3 ay

*Diabetes mellitus, böbrek yetmezliği, alkolizm, malnütrisyon, diyaliz, gebelik, piridoksin eksikliğine bağlı epileptik nöbeti olanlarda İNH ile birlikte piridoksin (vitamin B6) kullanımı endikasyonu vardır

*EACS Guidelines 11.0

IRIS; İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu

- HIV ile enfekte hastalarda ART'nin başlanmasıyla birlikte immün sistemin yeniden yapılanması ve vücudun tüberküloz gibi önceden subklinik olan fırsatçı bir enfeksiyona karşı verdiği immün yanıt sonucunda ortaya çıkan klinik bir durumdur

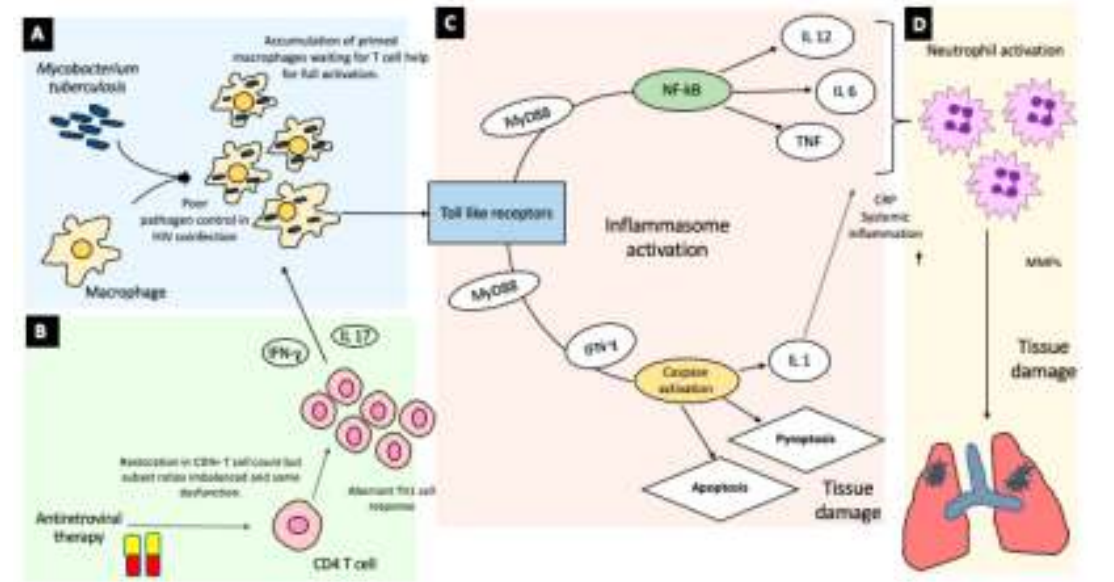
- Bu sendromun ortaya çıkmasını sağlayan faktörler

- CD4 T lenfosit sayısının $<50/mm^3$ olması

- Viral yükün yüksek olması

- Tüberküloz kliniğinin şiddetli olması

- Antitüberküloz tedavi ve ART arasında 30 günden az zaman olması



IRIS; İmmün Rekonstitüsyon İnflamatuvar Sendromu

- HIV ile enfekte hastalarda %25-35 oranında görülür
- En sık ilk üç ay içinde görülür
- En sık; Mikobakteriyel enfeksiyonlar (%30-40)

Kriptokokkoz

Koksidiyoidomikoz

CMV enfeksiyonu

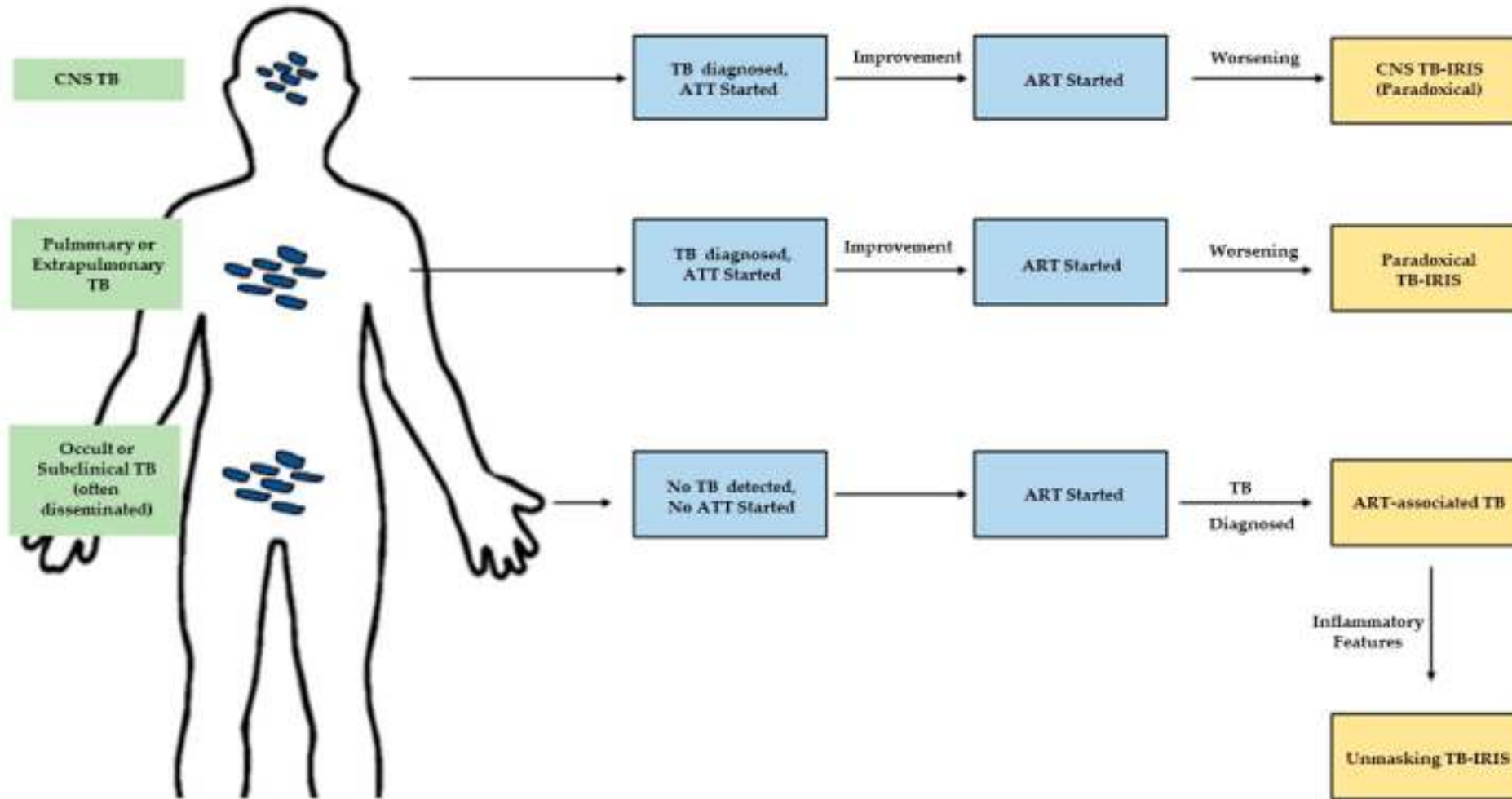
Toksoplazmoz

TB-IRIS Tanı Kriterleri

- En az bir majör veya iki minör kriterin hastada saptanması gerekmektedir.

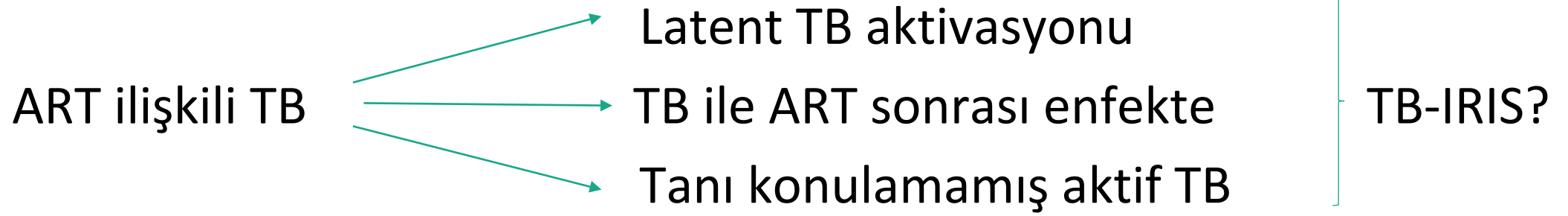
| | Kriterler |
|-----------------|--|
| Majör Kriterler | Yeni ortaya çıkan veya büyüyen lenf düğümü, soğuk apse veya diğer dokularda tutulum |
| | Radyolojik olarak yeni veya kötüleşen bulgular |
| | Yeni veya kötüleşen SSS tüberkülozu |
| | Yeni veya kötüleşen serozit |
| Minör Kriterler | Yeni ortaya çıkan genel belirtiler veya belirtilerde kötüleşme: Ateş, gece terlemesi, kilo kaybı |
| | Yeni ortaya çıkan solunum yoluna ait belirtiler veya belirtilerde kötüleşme: Öksürük, dispne, stridor |
| | Yeni ortaya çıkan veya kötüleşen karn ağrısı ile birlikte olan batın belirtileri: Peritonit, hepatomegali, splenomegali, batında lenfadenopati |

TB ile ilişkili immün yeniden yapılandırma inflamatuvar sendromunun (TB-IRIS) tanı kategorileri.



Tuberculosis IRIS: Pathogenesis, Presentation, and Management across the Spectrum of Disease

OLGUMUZ



ART deneyimi olmayan olgularda TB-İRİS

- Antiretroviral tedavi deneyimi olmayan olgularda; CD4 T lenfosit sayısı $<50/\text{mm}^3$ ise (gün içerisinde CD4 T lenfosit sayısının değişimi nedeniyle bu değerin $100/\text{mm}^3$ olarak kabul edilmesi önerilmektedir) TB tedavisi başlandıktan sonra iki hafta içerisinde ve TB tedavisi tolere edilir edilmez ART başlanmalıdır.
- CD4 T lenfosit sayısı $\geq 50/\text{mm}^3$ ise TB tedavisi başlandıktan sonra 8-12 hafta içerisinde ART başlanması önerilmektedir.
- ART'den önceki 30 gün içinde anti-TB tedavisine başlayan CD4 hücre sayısı < 100 hücre/ μL olan kişilerde ART ve profilaktik prednizonun eşzamanlı başlatılması, TB-İRİS riskini %30 oranında azaltabilir.

[Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome \(İRİS\) — EACS \(sanfordguide.com\)](http://sanfordguide.com)

Olgumuzda

Antitüberküloz tedavi (ATT) başlandı

Rifampisin 5 mg/kg+ pyridoxine 20 mg/gün

İsoniazid 10mg/kg

Pirazinamid 1500 mg/gün

Etambutol 1200 mg/gün

ve ardından planlanan 4 ay boyunca rifampisin/isoniazid)

**EACS Guidelines 11.0/eacs.sanfordguide.com

ART deneyimli olgularda TB

- ART alan bir hastada TB teşhisi konduğunda ART'ye devam edilmelidir
- ARV rejimi, ARV'ler ve TB ilaçları arasındaki potansiyel ilaç etkileşimlerine özellikle dikkat edilerek değerlendirilmelidir

*<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>

**EACS Guidelines 11.0/eacs.sanfordguide.com/ois/immune-reconstitution-inflammatory-syndrome-iris

- İlk başvuru sırasında ARB bakılmalı mıydı?
- Toraks tomografi çekilmeli miydi?
- LTBE tanısı için mevcut kriterler yeterli mi? (LAM testi?)
- INH proflaksisi tüm HIV enfekte hastalara başlanmalı mı?





Utility of urine lipoarabinomannan (LAM) in diagnosing tuberculosis and predicting mortality with and without HIV: prospective TB cohort from the Thailand Big City TB Research Network[☆]



Gompol Suwanpimolkul^{a,1,*}, Kamon Kawkitinarong^{a,1}, Weerawat Manosuthi^b,
Jiratchaya Sophonphan^c, Sivaporn Gatechompol^c, Pirapon June Ohata^c,
Sasiwimol Ubolyam^c, Thatri Lampornsri^c, Pairaj Katerattanakul^d,
Anchalee Avihingsanon^{a,c}, Kiat Ruxrungtham^{a,c}

^a Department of Medicine, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, The King Chulalongkorn Memorial Hospital, Thai Red Cross Society, 187/3 Rama 4 Road, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand

^b Department of Medicine, Buranansaradara Infectious Diseases Institute (BIDI), 26, Mueang Nonthaburi District, Nonthaburi 17000, Thailand

^c HIV-NAT, The Thai Red Cross AIDS Research Centre (TRC-ARC), 104 Ratchadamri Rd, Pathumwan, Bangkok 10330, Thailand

^d Rajavithi Hospital, 2, Phayathai Road, Ratchathewi District, Bangkok 10400, Thailand

- Bu çalışmada, idrar LAM testinin duyarlılığının CD4 sayısı ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur.
- CD4 sayıları çok düşük olan TB/HIV koenfekte hastalarda idrar LAM testinin etkin bir şekilde kullanılabileceğini doğrulamaktadır (World Health Organization (WHO), 2015).

Effect of isoniazid preventive therapy on risk of death in west African, HIV-infected adults with high CD4 cell counts: long-term follow-up of the Temprano ANRS 12136 trial

Anani Badje, Raoul Moh, Delphine Gabillard, Calixte Guéhi, Mathieu Kabran, Jean-Baptiste Ntakpé, Jérôme Le Carrou, Gérard M Kouame, Eric Ouattara, Eugène Messou, Amani Anzian, Albert Minga, Joachim Gnokoro, Patrice Gouesse, Arlette Emieme, Thomas-d'Aquin Toni, Cyprien Rabe, Baba Sidibé, Gustave Nzunetu, Lambert Dohoun, Abo Yao, Synali Kamagate, Solange Aman, Amadou-Barensou Kouame, Aboli Koua, Emmanuel Kouamé, Marcelle Daligou, Denise Hawerlander, Simplicie Ackoundzé, Serge Koule, Jonas Séni, Alex Ani, Fassery Dembélé, Fatoumata Koné, Mykayila Oyebi, Nathalie Mbakop, Oyewole Makaila, Carolle Babatunde, Nathaniel Babatunde, Gisèle Bleoué, Mireille Tchoutedjém, Alain-Claude Kouadio, Ghislaine Sena, Sahinou-Yediga Yededji, Sophie Karcher, Christine Rouzioux, Abo Kouame, Rodrigue Assi, Alima Bakayoko, Serge K Domoua, Nina Deschamps, Kakou Aka, Thérèse N'Dri-Yoman, Roger Salamon, Valérie Journot, Hughes Ahibo, Timothée Ouassa, Hervé Menan, André Inwoley, Christine Danel*, Serge P Eholié*, Xavier Anglaret*, on behalf of the Temprano ANRS 12136 Study Group†

Summary

Background Temprano ANRS 12136 was a factorial 2×2 trial that assessed the benefits of early antiretroviral therapy (ART; ie, in patients who had not reached the CD4 cell count threshold used to recommend starting ART, as per the WHO guidelines that were the standard during the study period) and 6-month isoniazid preventive therapy (IPT) in HIV-infected adults in Côte d'Ivoire. Early ART and IPT were shown to independently reduce the risk of severe morbidity at 30 months. Here, we present the efficacy of IPT in reducing mortality from the long-term follow-up of Temprano.

Methods For Temprano, participants were randomly assigned to four groups (deferred ART, deferred ART plus IPT, early ART, or early ART plus IPT). Participants who completed the trial follow-up were invited to participate in a post-trial phase. The primary post-trial phase endpoint was death, as analysed by the intention-to-treat principle. We used Cox proportional models to compare all-cause mortality between the IPT and no IPT strategies from inclusion in Temprano to the end of the follow-up period.

Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial

Malebogeng X Rangaka, Robert J Wilkinson, Andrew Boulle, Judith R Glynn, Katherine Fielding, Gilles van Cutsem, Katalin A Wilkinson, Rene Goliath, Shaheed Mathee, Eric Goemaere, Gary Maartens

Summary

Background Antiretroviral therapy reduces the risk of tuberculosis, but tuberculosis is more common in people with HIV than in people without HIV. We aimed to assess the effect of isoniazid preventive therapy on the risk of tuberculosis in people infected with HIV-1 concurrently receiving antiretroviral therapy.

Methods For this pragmatic randomised double-blind, placebo-controlled trial in Khayelitsha, South Africa, we randomly assigned (1:1) patients to receive either isoniazid preventive therapy or a placebo for 12 months (could be completed during 15 months). Randomisation was done with random number generator software. Participants, physicians, and pharmacy staff were masked to group assignment. The primary endpoint was time to development of incident tuberculosis (definite, probable, or possible). We excluded tuberculosis at screening by sputum culture. We did a modified intention-to-treat analysis and excluded all patients randomly assigned to groups who withdrew before receiving study drug or whose baseline sputum culture results suggested prevalent tuberculosis. This study is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00463086.

Findings 1329 participants were randomly assigned to receive isoniazid preventive therapy (n=662) or placebo (n=667) between Jan 31, 2008, and Sept 31, 2011, and contributed 3227 person-years of follow-up to the analysis. We recorded 95 incident cases of tuberculosis; 37 were in the isoniazid preventive therapy group (2·3 per 100 person-years, 95% CI 1·6–3·1), and 58 in the placebo group (3·6 per 100 person-years, 2·8–4·7; hazard ratio [HR] 0·63, 95% CI 0·41–0·94). Study drug was discontinued because of grade 3 or 4 raised alanine transaminase concentrations

Güney Afrika ve Batı Afrika gibi TB yükünün yüksek olduğu bir ortamda yapılan çalışmalarda INH proflaksisinin PPD veya IGRA sonucuna bakılmaksızın HIV ile enfekte tüm kişilerde TB riskini azalttığı, sağkalımı iyileştirdiğini bulmuştur.

ARAŞTIRMA / RESEARCH ARTICLE

DOI: 10.4274/mjima.2015.4

Mediterr J Infect Microb Antimicrob 2015;4:4

Erişim: <http://dx.doi.org/10.4274/mjima.2015.4>



HIV Enfeksiyonu ve Tüberküloz Birlikteliğinin Değerlendirilmesi

Evaluation of Hiv Infection And Tuberculosis Concomitance

Behice KURTARAN, Selçuk NAZİK, Aslıhan ULLU, Ayşe Seza İNAL, Sülheyia KÖMÜR, Ferit KUŞÇU, Hasan Salih Zeki AKSU, Yeşim TAŞOVA

Çukurova Üniversitesi Balçık Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Öz

Öz: Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki insan bağışıklık yetmezlik virüsü 'human immunodeficiency virus' (HIV) pozitif hastalarda, fırsatçı enfeksiyonlar sıkır. Tüberküloz fırsatçı enfeksiyonların en önemlilerinden birisidir. Hastalık HIV enfeksiyonunun ilerleyişini hızlandırmakta ve 'Acquired immunodeficiency syndrome' (AIDS) tanımlayan hastalıklar arasında yer almaktadır. Bu çalışmada HIV enfekte hastalarda gelişen tüberküloz kliniği ve seyrinin ortaya konulması ve iki durumun birlikteliği hakkında deneyimlerimizin sunulması amaçlanmıştır.

1998-2015 yılları arasında 262 HIV ile enfekte vakanın %5.7'sine TB tanısı konuldu.

HOSPITAL PRACTICE

<https://doi.org/10.1080/21548331.2020.1775453>



CLINICAL FEATURE
ORIGINAL RESEARCH

Check for updates

Fever of unknown origin: evaluation of 110 classical and HIV-associated cases in the last decade

Şemsi Nur Karabela and Kadriye Kart Yasar

Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, University of Health Sciences, Istanbul, Turkey

ABSTRACT

Background: Fever is one of the critical symptoms of collagen vascular diseases, malignancies, and infectious diseases. Patients with a fever of unknown origin (FUO) were evaluated to determine the etiology.

Methods: In this study, 110 cases with FUO who were admitted to two hospitals with a total of 800 beds, in which 5000 daily outpatient patients were admitted between 2006 and 2016 have been evaluated retrospectively. Anamnesis and the findings were obtained from hospital records. Patients with a temperature higher than 38.3°C and lasting three weeks or longer without diagnosis despite one week of investigation in the hospital were included as FUO cases in this study. Nosocomial and neutropenic cases were excluded from the present study.

Resu

the o

frequ

neop

Conc

caus

is us

Turk

be c

ARTICLE HISTORY

Received 11 February 2020

Accepted 26 May 2020

KEYWORDS

FUO; fever; pyrexia; FUO; HIV; tuberculosis

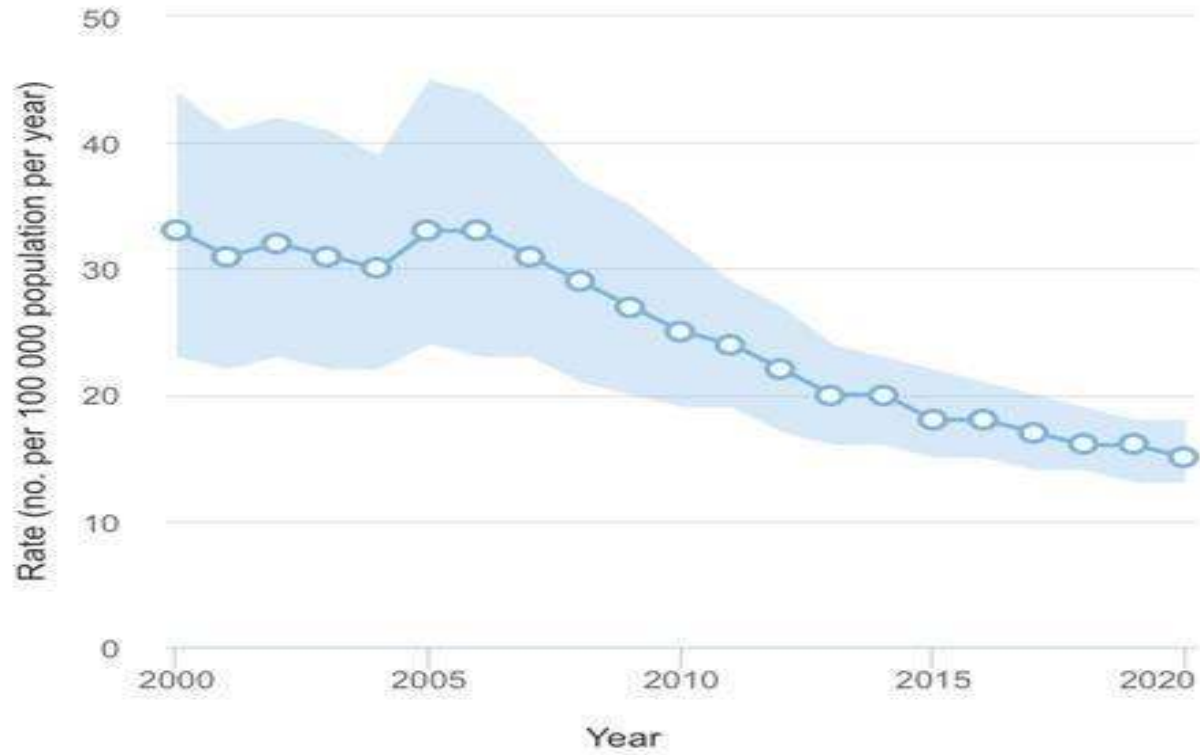
2006-2016 yılları arasında NBA nedeni ile başvuran HIV ile enfekte olan ve olmayan her iki hasta grubunda da TB ilk sırada yer aldı.



TURKEY

Total TB incidence

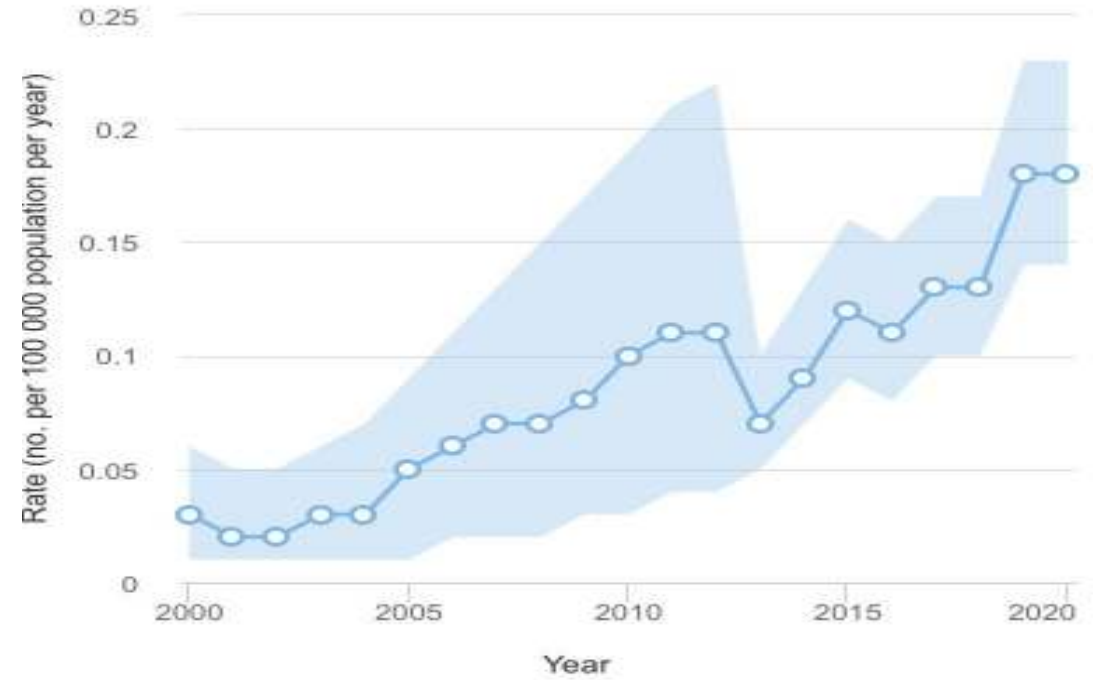
Shaded areas represent uncertainty intervals around the best estimate.



TURKEY

HIV-positive TB incidence

Shaded areas represent uncertainty intervals around the best estimate.



Özetle...

- Türkiye TB için endemik bir bölge mi?
- LTBE, TB'nin daha büyük küresel sağlık sorununun gizli bir yüzünü temsil etmektedir. ALERT olmalıyız
- Hem LTBE, hem de TB-IRIS için standardize edilmiş bir tanı metodu yoktur