



SANTRAL SİNİR SİSTEMİNİN PİYOJENİK OLMAYAN ENFEKSİYONLARI

NADİR GÖRÜLEN VİRAL ENFEKSİYONLAR

Dr. Öğr. Gör. Özge ÖZGEN TOP
Arş. Gör. Dr. Merve BÜYÜKKÖRÜK

OLGU-1

58 y, E

İzmir'de yaşıyor

Emekli asker

Sigara:40 paket/yıl

Alkol:37 yıl kronik alkolizm

Ek hastalık: yok

Kullandığı ilaç: yok

- Son 6 ayda gelişen unutkanlık, oral alımda azalma ve kilo kaybı ile birlikte yeni gelişen bilinç bulanıklığı şikayetleri ile acil servis başvurusu
 - Konfüzyon, desoryantasyon ve kooperasyon kısıtlılığı
 - Görsel halüsinasyonlar
 - İdrar- gaita inkontinansı
 - Global afazi
 - Kaşeksi

Laboratuvar Bulguları

Hemogram

HGB- 10,5 g/dL

PLT - 42 x10.e3/uL

WBC - 4,59 x10.e3/uL

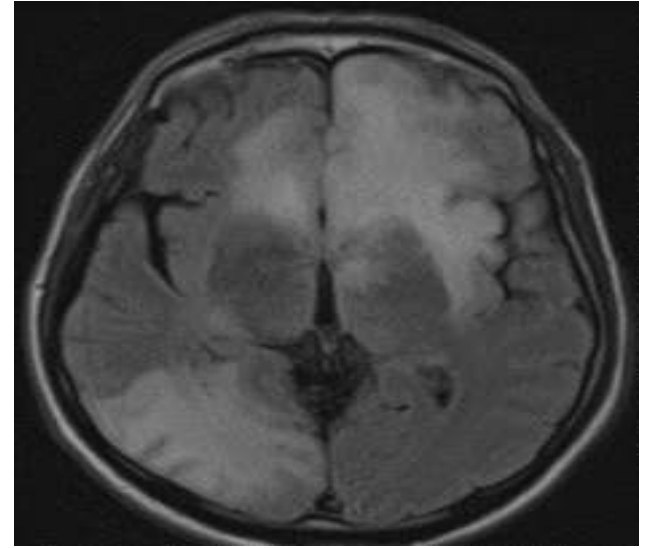
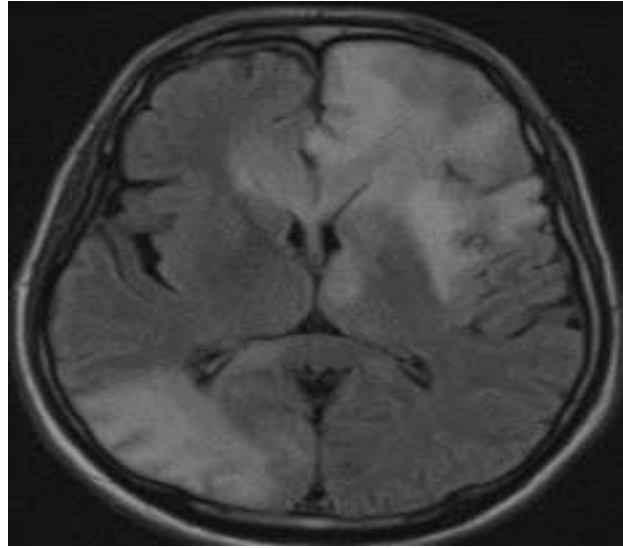
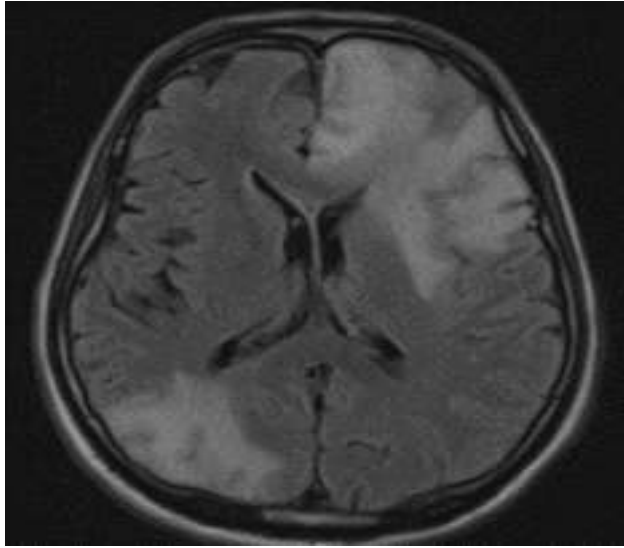
NEUT - 2,99 x10.e3/uL

LYM- 1,04 x10.e3/uL

- Dehidratasyona sekonder ABY

Kranial MR

- Solda belirgin bilateral frontal ve sağ parietookspital bölgede **kontrast tutulumu göstermeyen** T2 ve FLAIR kesitlerde sinyal artımı, beyaz cevherde milimetrik kistik fokal vakuolize alanlar ve tariflenen alanlarda **kortikal bölgelerde difüzyon kısıtlaması** izlendi



Biyopsi planı ile Gazi Üniversitesi NRŞ servisine yatış
Pansitopeni ve kaşeksi etyolojisi?



Anti –HIV pozitif
HIV doğrulama pozitif
Enfeksiyon Hastalıkları servisi devir

- **HIV RNA PCR 1575000 Kopya/mL**
- **CD4 76 hücre/mm³**
- **CD8 543 hücre/mm³**
- **CD4/CD8 0.14**
- **RPR VDRL NEGATİF**
- **TPHA NEGATİF**
- **FTA-ABS IgM (FTA-ABS) NEGATİF**
- **FTA-ABS IgG (FTA-ABS) NEGATİF**
- **İnterferon gamma release assay test (IGRA) NEGATİF**

CRP	14,9 mg/L
Anti-Toxoplazma IgG	POZİTİF
Anti-Toxoplazma IgM	NEGATİF
Anti-Rubella IgG	NEGATİF
Anti-CMV IgM	NEGATİF
Anti-CMV IgG	>500 POZİTİF
CMV PCR	NEGATİF
HSV-I IgG	POZİTİF
HSV-II IgG	NEGATİF
Borrelia IgM	NEGATİF
Borrelia IgG	NEGATİF
Brusella tüp agglütinasyonu	NEGATİF

Progresif Multifokal Lökoensefalopati(PML)? Kronik menenjit? Ensefalit?

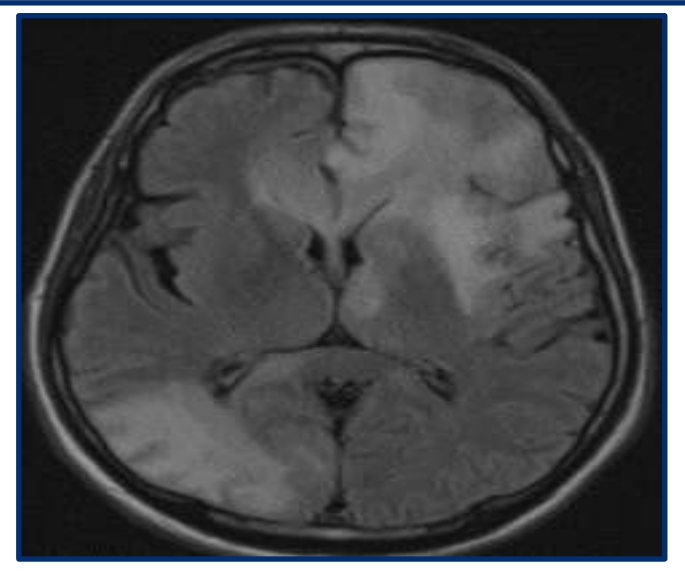
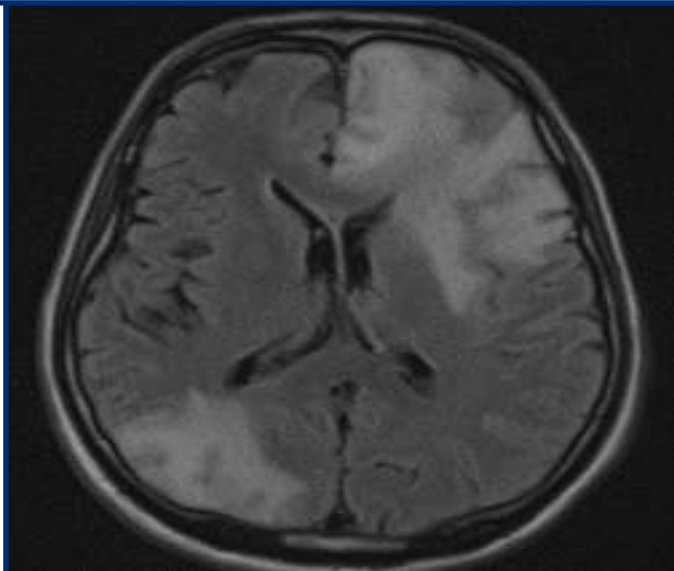
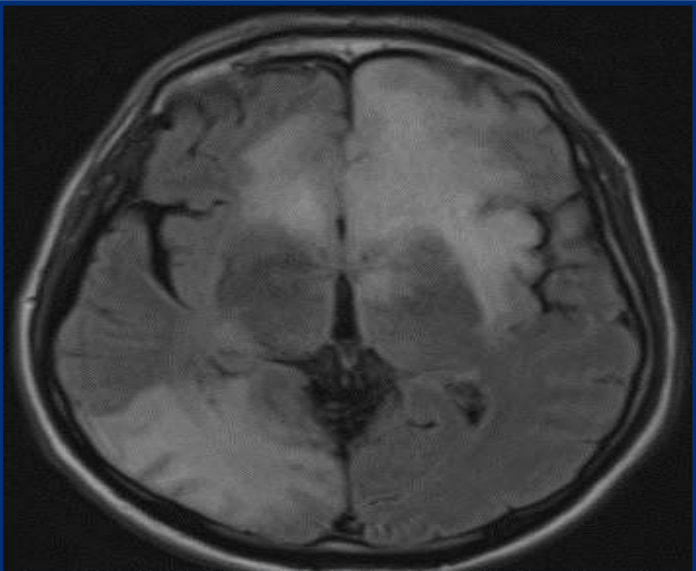
BOS tetkikleri	SONUÇ
Hücre sayımı	99 lökosit (%95 PMNL)
Glukoz	58,3 mg/dL
Protein	70,63 mg/dL
Sodyum (Na)	147,8 meq/L
Potasyum (K)	3,29 meq/L
Klor (Cl)	132,4 mmol/L
Laktat dehidrogenaz (LDH)	< 25 U/L

ARB, TBC kültürü , TBC PCR	NEGATİF
HSV-I PCR	NEGATİF
HSV-II PCR	NEGATİF
Meningoensefalit Multiplex PCR	NEGATİF
RPR-VDRL	NEGATİF
BOS Kültürü	NEGATİF
JC Virus PCR	POZİTİF (850 kopya /MI)
*Cryptococcus Neoformans Antijeni	NEGATİF
*Meningoencephalitis Multiplex PCR (<i>Escherichia coli</i> K1, <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , Cytomegalovirus(CMV), Enterovirus, Herpes simplex virus 1 (HSV-1), Herpes simplex virus 2 (HSV-2), Human herpesvirus 6 (HHV-6), Human parechovirus, Varicella zoster virüs (VZV), Cryptococcus neoformans/gattii)	

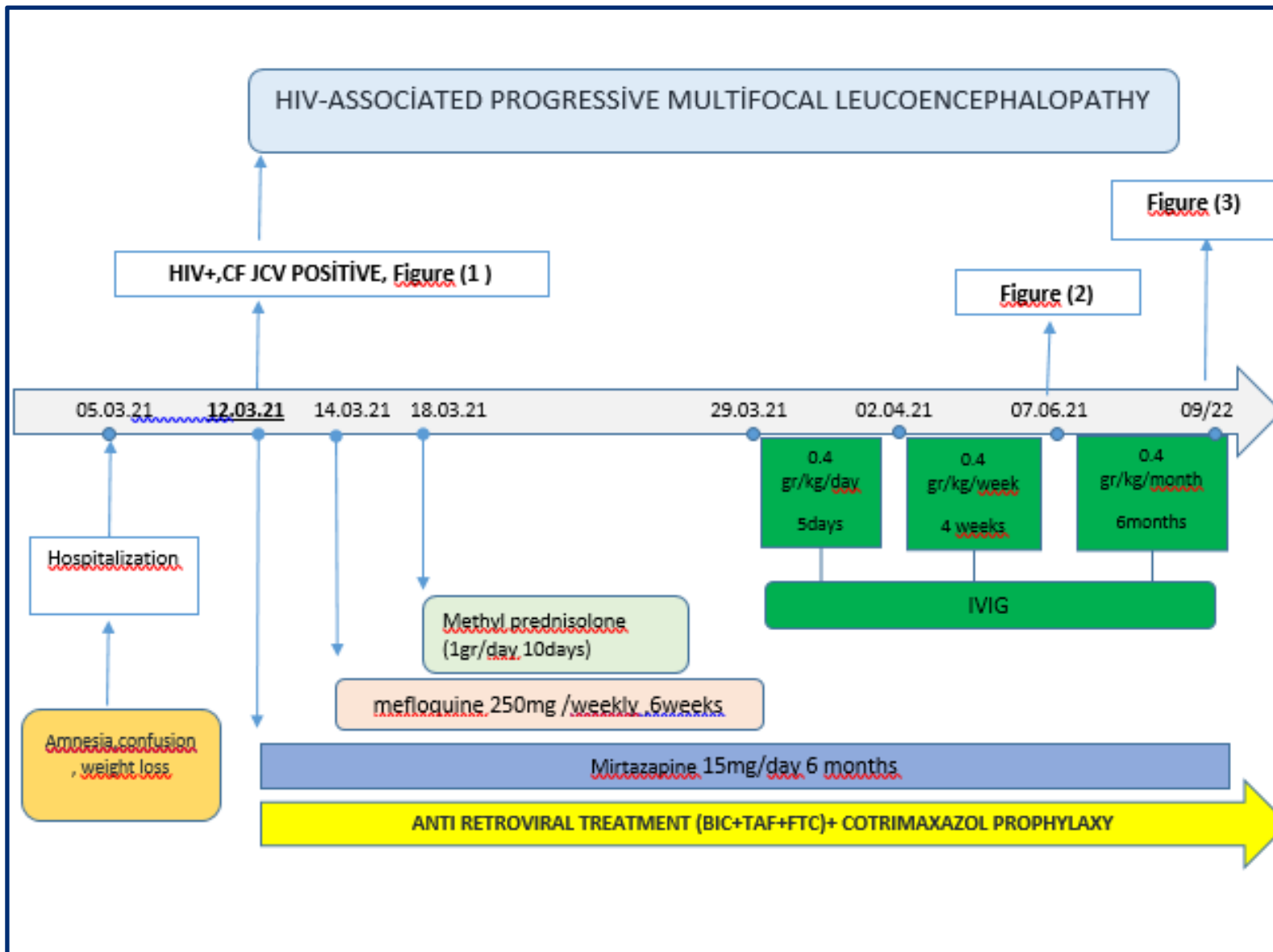
Sol frontalde verteks düzeyinden başlayıp inferiorda frontobazal düzleme, korpus kallozum düzeyinden orta hattın sağına, eksternal kapsül ve kapsüla ekstremaya uzanan, kortikal sulkuslarda silinmeye neden olan, bazal gangliaları ve sol lateral ventrikül frontal hornunun basılayan ödematöz sinyal artımı izlenmiş olup vertekse yakın kesitte **beyaz cevher içinde milimetrik kistik fokal vakuolize alanlar** dikkati çekmektedir.

Ayrıca **sağ parietookspital bölgede** süperiorda sentrum semiovale düzeyine uzanan benzer **özellikte patolojik sinyal değişiklikleri** izlenmektedir.

Tariflenen alanlar düzeyinde diffüzyon ağırlıklı görüntüleme **korteksi ilgilendiren diffüzyon kısıtlama bulgusu** saptanmıştır. Bunun dışında sol insüler kortekste ve sol frontalde primer motor alan komşuluğunda yine **kortekste sınırlı diffüzyon kısıtlama alanları** izlenmektedir. **BOS incelemesinde JC virüsü pozitif olan olgunun ayırıcı tanısında tarif edilen bulgular PML'yi düşündürmektedir**



- BOS'ta **JCV DNA pozitifliği (850 Kopya/mL)** saptanan hasta, klinik belirtileri, kranial MRG bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde Amerikan nöroloji akademisinin (AAN) PML tanı kriterlerine dayanılarak kesin tanı **PML** olarak değerlendirildi
- Antiretroviral tedavi (**biktegravir 50mg/gün, tenofovir alafenamide 25mg/gün, emtrisitabin 200mg/gün**)
- CD4 düzeyi 200 hücre/mm³' ün altında olması nedeniyle **TMP-SXT** profilaksisi başlandı
- Hastaya PML tedavisine yönelik ;
- **Meflokin** (250 mg haftada bir,6 hafta)
- **Mirtazapin** (15mg/gün, 6 ay)
- **iv. Metil prenizolon** (1000 mg/gün 10 gün)
- Pulse steroid sonrası **IVIG** (0.4 gr/kg/gün 5 gün, sonrasında 1ay boyunca haftada bir ,6 ay boyunca ayda bir) başlandı



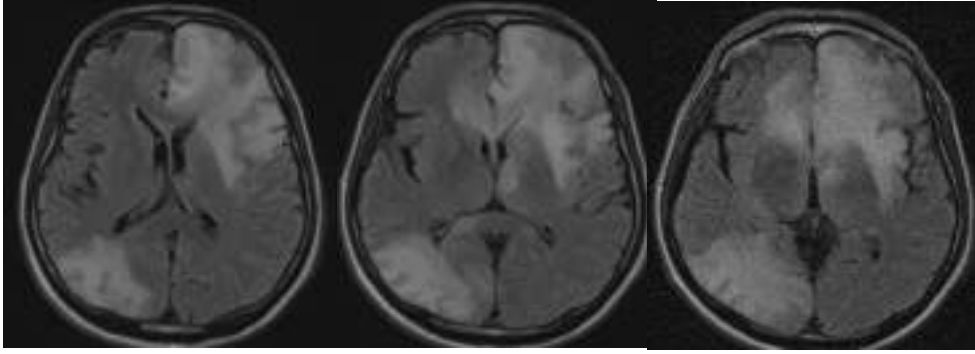
Tedavisinin 1. Ayında yapılan kontrolde;

Nörolojik muayenede bilinç açık, basit emirlere koopere olup motor afazisi devam etmekteydi

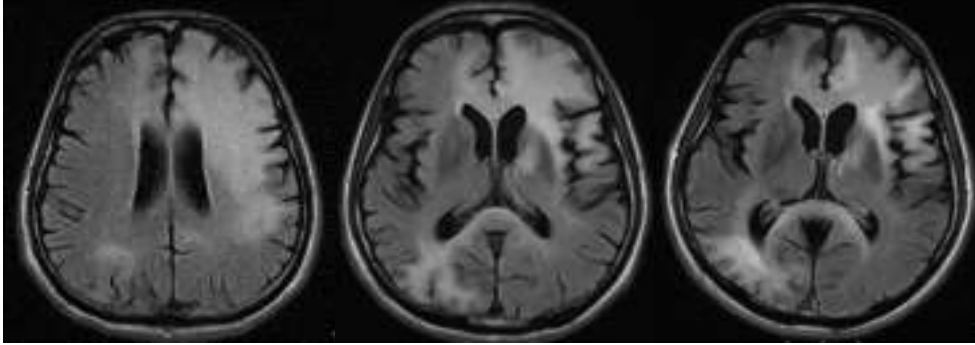
HIV RNA 50 kopya/ml

CD4: 87 hücre/mm³ olarak tespit edildi

Tedavinin 6. ayında kontrol kranial MRG yapılan hastada kranial MRG bulgularında belirgin düzelme saptandı

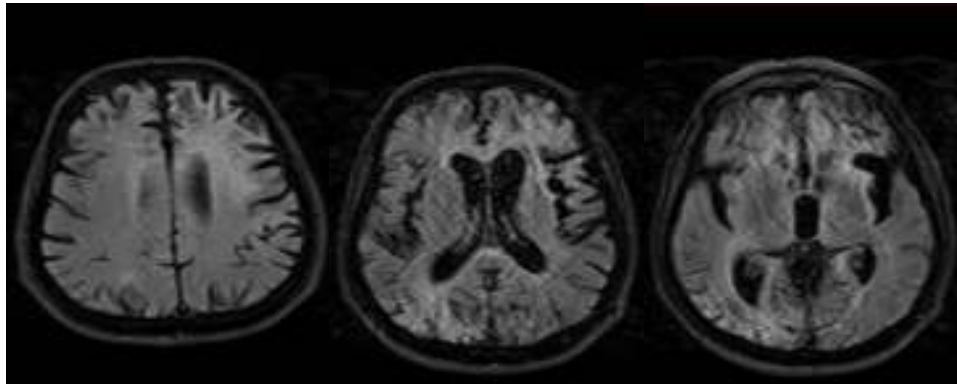


21.03.2021



07.06.2021 tedavinin 3. ay

Her iki serebral hemisferde supraventriküler düzlemde asimetric olarak izlenen mezial temporal bölgeyi ve solda talamus ile lentiform nükleusu içine alan, uzanımında ve patolojik kontrast tutulumunda progres, kitle etkisinde ise gerileme bulgusu dikkati çeken, yaygın patolojik sinyal değişiklikleri



20.09.2021 tedavinin 6. ayı

Progresif Multifokal Lökoensefalopati

Dr. Öğr. Gör. Özge ÖZGEN TOP

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

Merkezi sinir sisteminin ciddi bir demiyelinizan hastalığıdır

JC virüsü bağışıklığı baskılanmış hastalarda

- **Progresif multifokal lökoensefalopati**
- JC virüs granül hücreli nöronopati
- JC virüs ensefalopatisi
- JC virüs menenjitisi dahil olmak üzere birçok merkezi sinir sistemi hastalığına neden olan bir insan polyomavirüsüdür



• Bugüne kadar 14 insan polyomavirüsü bildirilmiştir

- BK Polyomavirüs
- **JC Polyomavirüs**
- Merkel hücreli polyomavirüs
- Trikodisplazi spinulosa polyomavirüsü
-
-
-
-



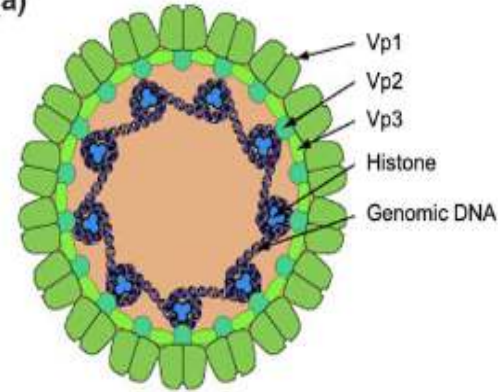
JC Polyomavirüs (John Cunningham virüsü)

- Polyomaviridae ailesinden
- Küçük (45 nm)
- Zarfsız
- Çift sarmallı DNA virüsleridir

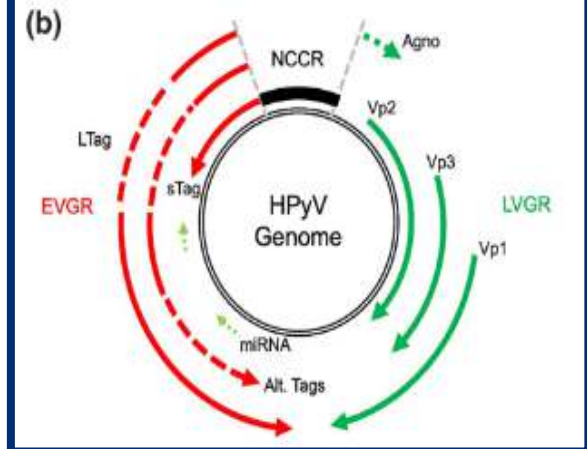
TABLE 1 List of human polyomaviruses (HPyVs)

Virus	Alternative name	Year of discovery	Accession number (NCBI)	Source tissue (References)	Genome length (bp)
BKPyV	HPyV1	1971	NC_001538.1	Urine ²	5153
JCPyV	HPyV2	1971	NC_001699.1	Urine and brain ³	5130
KIPyV	HPyV3	2007	NC_009238.1	Respiratory tract ⁴	5040
WUPyV	HPyV4	2007	NC_009539.1	Respiratory tract ⁵	5229
MCPyV	HPyV5	2008	NC_010277.2	Skin lesion ⁶	5387
HPyV6		2010	NC_014406.1	Skin ⁷	4926
HPyV7		2010	NC_014407.1	Skin ⁷	4952
TSPyV	HPyV8	2010	NC_014361.1	Skin lesion ⁸	5232
HPyV9		2011	NC_015150.1	Skin, blood and urine ⁹	5026
MWPyV	HPyV10, Malawi polyomavirus	2012	NC_018102.1	Stool and skin ¹⁰⁻¹²	4927
STLPyV	HPyV11	2013	NC_020106.1	Stool ¹³	4776
HPyV12		2013	NC_020890.1	Liver ¹⁴	5033
NJPyV	HPyV13	2014	NC_024118.1	Muscle biopsy ¹⁵	5108
LIPyV	HPyV 14	2017	NC_034253.1	Skin ¹⁶	5269

(a)



(b)

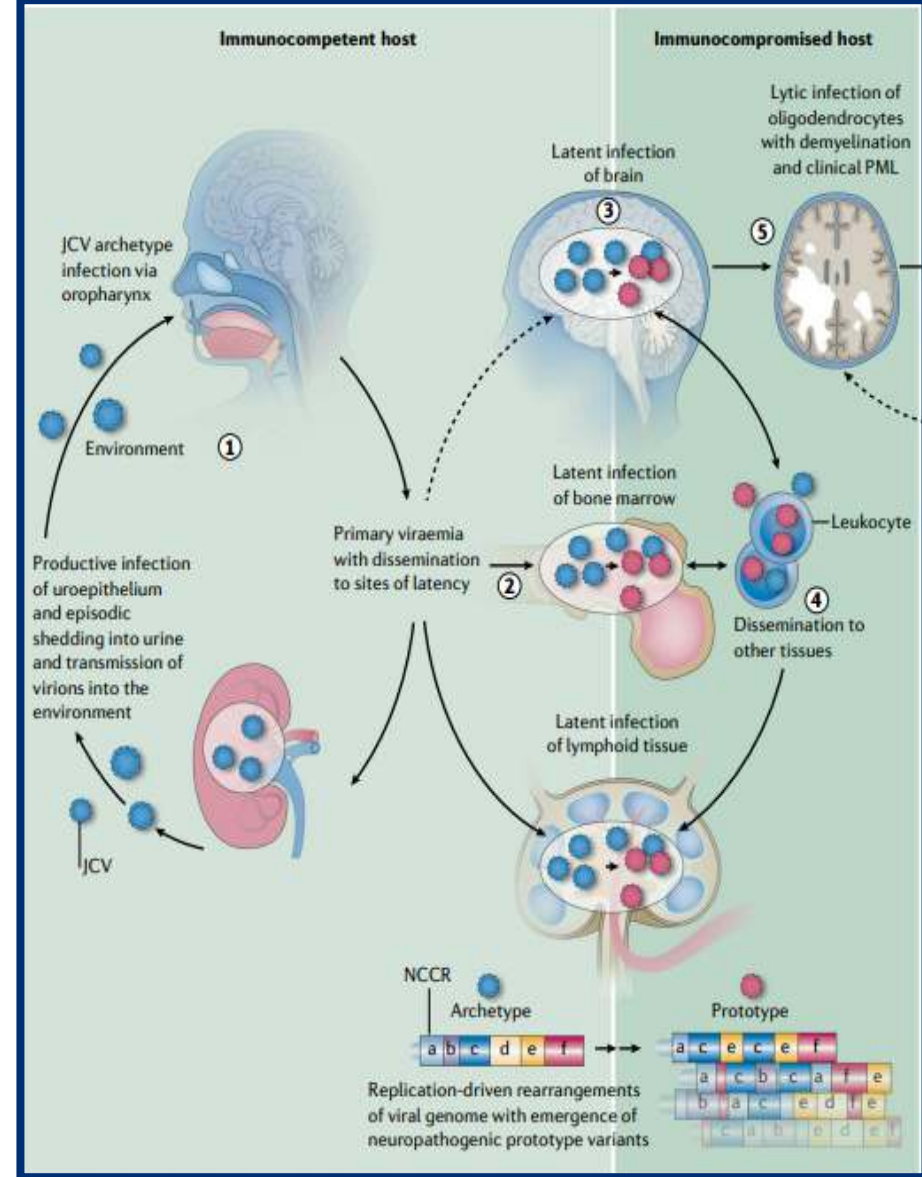


JC virüs ile primer enfeksiyon → Çocuklukta ve asemptomatik

Böbreklerde ve lenfoid organlarda latent kalır

Ciddi hücrel immünsupresyon varlığında → Reaktivasyon

Virüs daha sonra beyne yayılır ve myelin üreten hücreler olan oligodentrositlerde litik enfeksiyona yol açar



Epidemiyoloji

Popülasyonun %40-86'sı → JC virüs ile enfekte

Sağlıklı ve bağışıklığı baskılanmış bireylerin → Üçte 1'inin idrarında JC virüs saptanabilir

PML hastalarının %82'si → HIV ile enfekte

AIDS ve tedavi edilmemiş hastaların %5'inde → PML görülebilir

PML neredeyse sadece bağışıklığı baskılanmış hastalarda görülen nadir bir hastalıktır

Predispozan Faktörler

Malignite



KLL
KML

Hodgkin lenfoma
Non-Hodgkin lenfoma

Organ Nakli

Solid organ nakli
Kemik iliği nakli
Greft reddini önlemek için verilen immüsupresif tedavi risk faktörü

HIV

Çoğu hastada $CD4 \leq 200$
Normal CD4 sayısında da gelişebilir
ART öncesi ABD ve Avrupa'da prevalans %1-5
ART yaygın kullanımı ile insidans azalıyor

İmmünmodülatör Tedavi

Özellikle **Natalizumab** (MS ve Chron)

Otoimmün Hastalıklar

SLE
Vaskülit
Dermatomiyozit
Polimiyozit
Skleroderma
RA
Sarkoidoz

Minimal ya da immüsupresyon olmayan durumlar

Olgu raporları mevcut
Siroz veya böbrek yetmezliği gibi minimal immüsupresif hasta olgu raporları

Klasik PML



Genellikle subakut nörolojik defisitlerle kendini gösterir

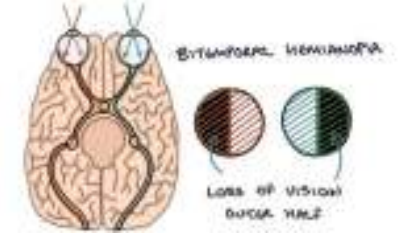


Değişen mental durum
Konuşma ve dil bozuklukları

Ataksi
Yürüme anormallikleri

Motor defisitler
Hemiparezi
Monoparezi

Görsel semptomlar
Hemianopi
Diplopi



Erken aşamalarda asemptomatik olabilir

Başlangıç semptomları lezyonların MSS beyaz maddedeki yerleşimine bağlı olarak hastadan hastaya büyük ölçüde değişebilir

Ateş ve baş ağrısı genellikle görülmez



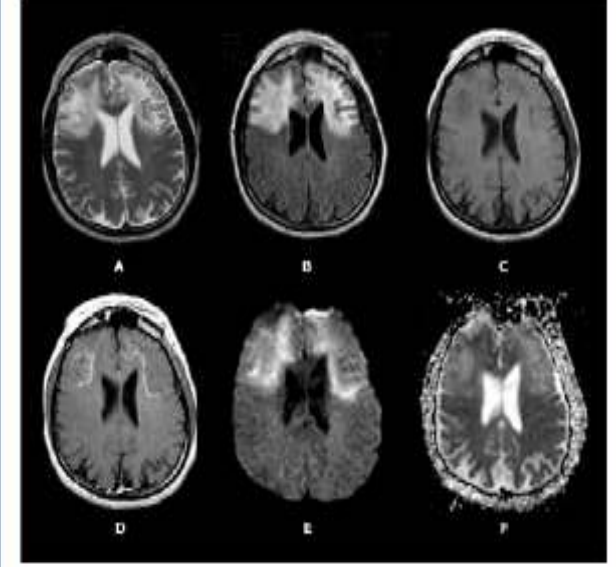
Görüntüleme Özellikleri

PML tipik görünümü
Kitle etkisi ve kontrast artışı göstermeyen
Asimetrik
Uni ya da bilateral demiyelinizan odaklardan oluşur

Genellikle parieto-okspital
veya frontal lobların
subkortikal beyaz cevherinde
başlar

Kranial BT'de PML lezyonları
yamalı veya birleşik hipodens
beyaz cevher lezyonları
şeklinde görülebilir

Brain MRI of progressive multifocal leukoencephalopathy
after cardiac transplantation



T2-weighted (A) and FLAIR (B) images show hyperintensity in a confluent bifrontal pattern. Pre-contrast T1-weighted image (C) shows hypointensity in the lesion. Post-contrast T1-weighted image (D) demonstrates enhancement along the periphery, or advancing edge, of this lesion, suggesting a region of more active disease. The diffusion-weighted image (E) shows hyperintensity along this leading edge. The corresponding ADC map (F) shows diffuse increase in signal intensity.

MR'da PML lezyonları
T1 ağırlıklı kesitlerde (hipointens)
azalmış sinyal alanları
T2 ve FLAIR sekanslarda
(hiperintens) artmış sinyal alanları
olarak görünür

PML-IRIS

Esas olarak
ART uygulanan
CD4 T hücre sayılarında belirgin artış
HIV RNA düzeylerinde azalma sergileyen
Bağışıklık yanıtın düzeldiği HIV hastalarında görülür

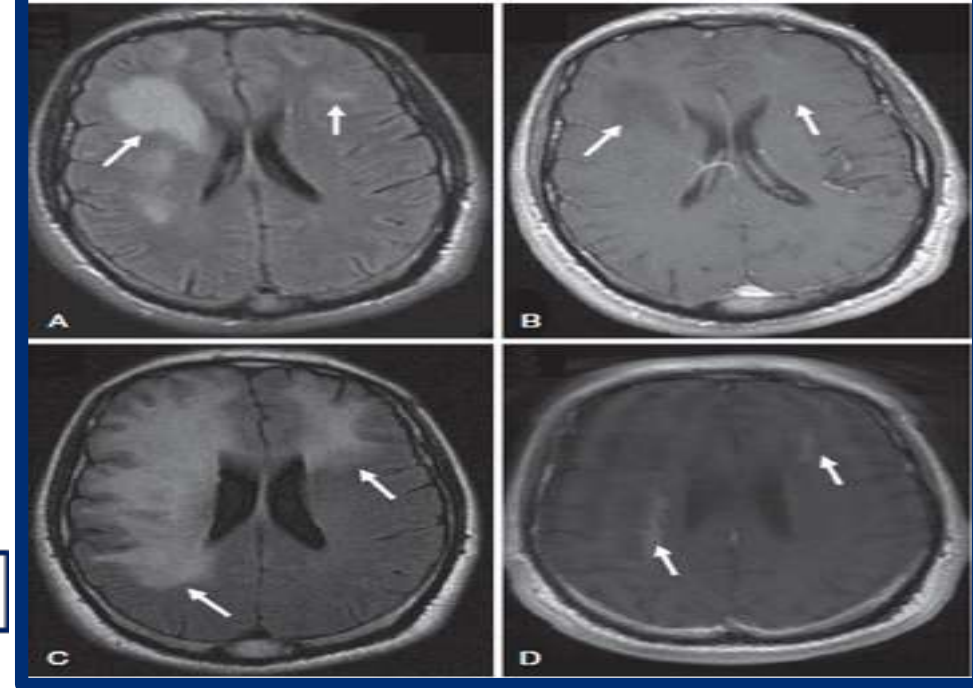
Yeni başlangıçlı klinik ya da PML'de klinik kötüleşme
MR'da PML lezyonlarında kontrast artışı

Yüksek doz glukortikoid (Kanıt düzeyi 2C)
İv deksametazon 32mg/gün 2 hafta
İv metilprednizolon 1g/gün 5 gün
Takiben doz azaltılarak kesme

PML-IRIS

TABLE 144.1 JC Virus–Associated Diseases

CLINICAL PRESENTATION	CLASSIC PML	PML-IRIS
Onset	Subacute	Immune recovery
Magnetic resonance imaging	Asymmetrical, well-demarcated, nonenhancing subcortical white matter lesions; hyperintense on T2-weighted and FLAIR images; hypointense on T1-weighted images	Contrast-enhancing lesions and possible mass effect
Neurologic symptoms	Based on location	Based on location and inflammation
Histology	Demyelinating lesions often at gray-white matter junction; JC virus detected in enlarged oligodendrocytes; bizarre astrocytes; presence of CD8 ⁺ T cells near JC virus-infected cells	Demyelination similar to classic PML but with marked inflammatory infiltrates



Ne zaman PML'den şüphelenelim?



İmmüsupresif ya da immünmodölatör tedavi alan



Subakut nörolojik defisitlerle başvuran

MR'da kitle etkisi göstermeden fokal veya multifokal beyaz cevher tutulumu olan hastalar



Tanı

Kranial MR

Beyin biyopsisi

Kan Tetkikleri
HIV serolojisi

Lomber ponksiyon
JC virüs PCR

Modern ultrasensitif PCR teknikleri ile BOS
JCV PCR duyarlılığı
 $\geq\%95$

Fakat negatif bir PCR testi PML'yi ekarte ettirmez

Beyin Biyopsisi

Tercih edilen yaklaşım PCR olmasına rağmen CNS lenfoması gibi başka hastalık ayırıcı tanısının olduğu durumlarda beyin biyopsisi altın standarttır

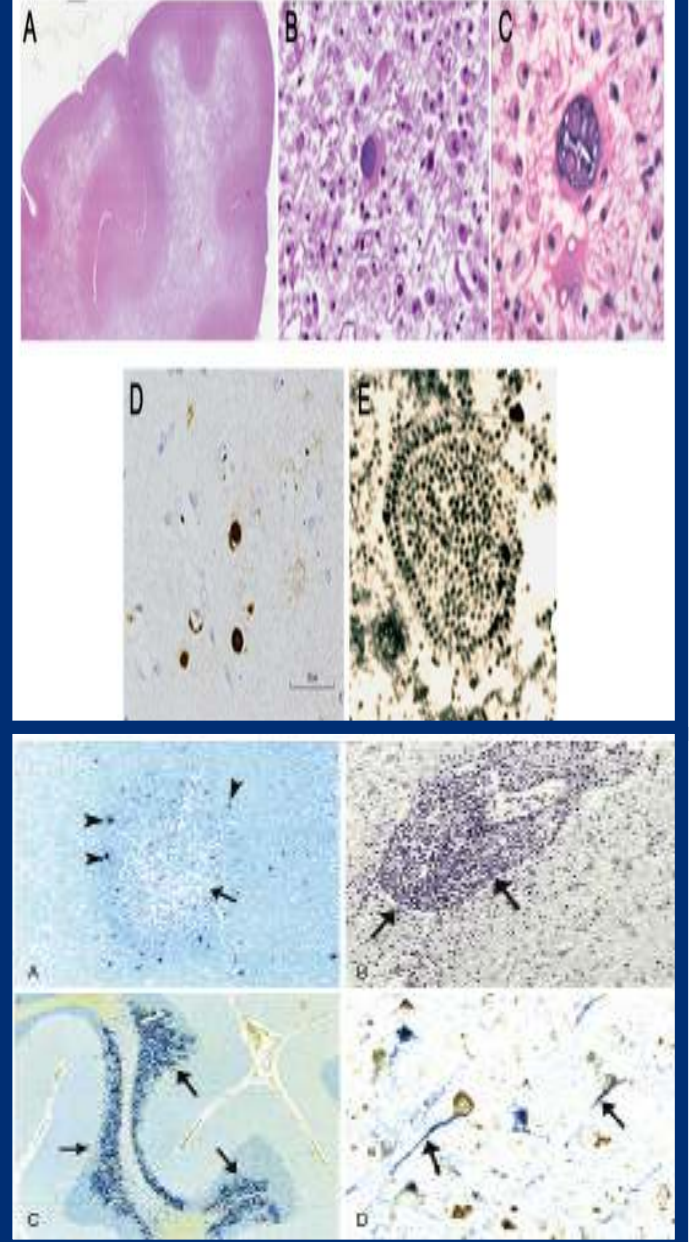
Histopatolojik incelemede

- Multifokal demiyelinizasyon (A)
- Hiperkromatik, genişlemiş oligodendroglial çekirdekler (B)
- Lobüle hiperkromatik çekirdekli büyümüş bizarre astrositler (C)
- Elektron mikroskopik inceleme ve immünohistokimyasal boyamalar oligodendroglial hücrelerde JC virüsünü gösterir

PML tanısı için biyopsinin
Duyarlılığı %64-96
Özgüllüğü %100

HIV pozitif hastalarda biyopsi ilişkili
Morbidite %8
Mortalite %3

Figure 1 Pathology of progressive multifocal leukoencephalopathy



PML Tanı Algoritması

Bağıışıklığı baskılanmış veya immünmodulatör tedavi alan bir hastada
İlerleyici nörolojik semptomlar

Godolinyumlu ve godolinyumsuz MR görüntüleme

Halka şeklinde kontrast tutan
lezyonlar
Gri ve beyaz madde tutulumu
Masif ödem
Diğer enfeksiyonlar
Tümör
İnfarkt

T2 veya FLAIR görüntülerde yüksek
sinyal yoğunluklu gri-beyaz cevher
bileşkesinde lezyon veya beyin sapında
beyaz cevher lezyonları
Hafif kitle etkisi

BOS JCV PCR

Negatif

Pozitif

Diğer hastalıkları araştır
CNS vasküliti
PRES
VZV lökoensefalopati
Malignite
BOS JCV PCR tekrarla

Negatif

Histoloji, immünohistokimya/in situ
hibridizasyon için beyin biyopsisi

Pozitif

Kesin PML

VIEWS & REVIEWS

PML diagnostic criteria

Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease
Section



PML diagnostic criteria

Consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section

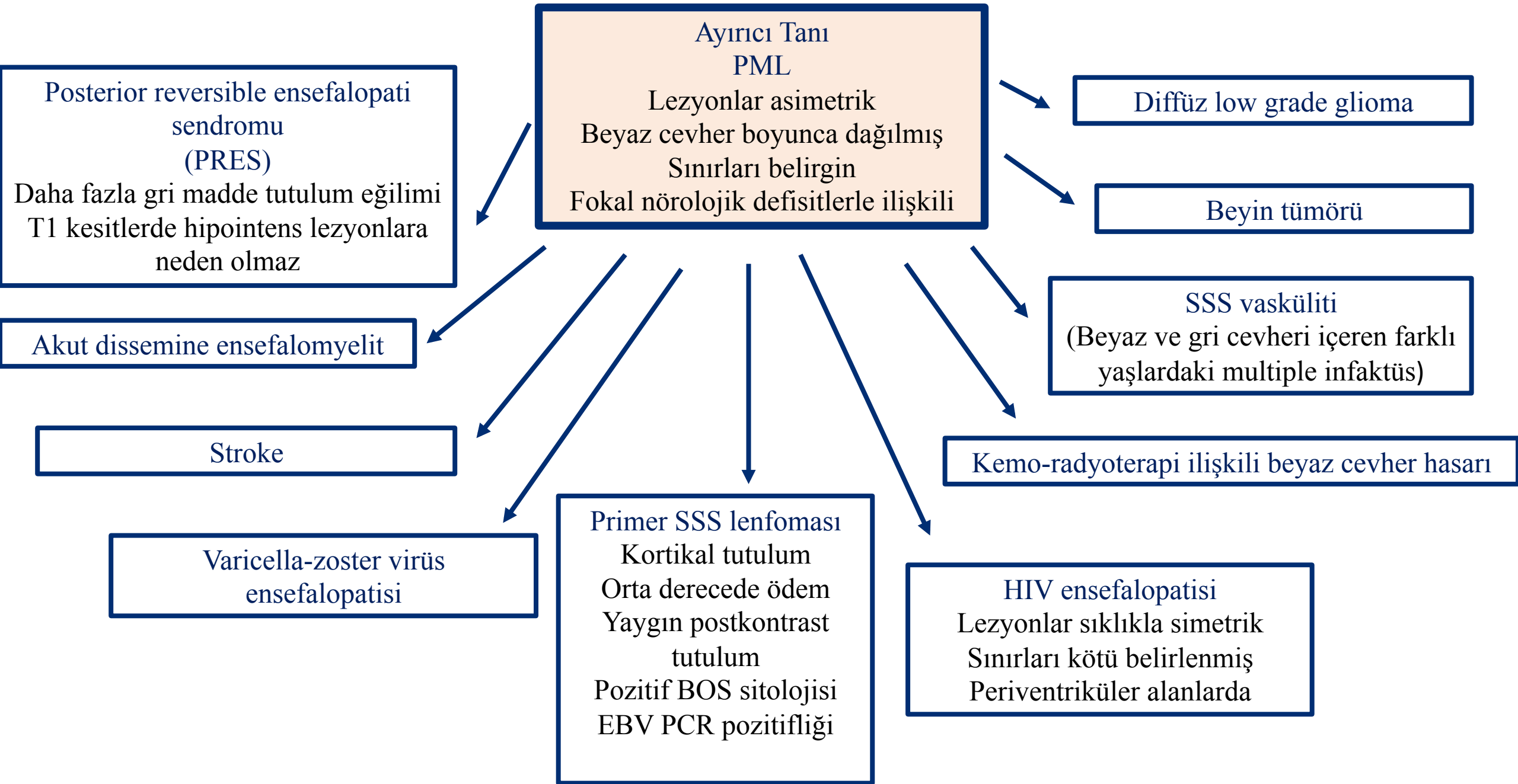


Table 2 Establishing the diagnosis with clinical, radiographic, and laboratory data*

Certainty of PML diagnosis	Compatible clinical features	Compatible imaging findings	CSF PCR for JC virus
Definite	+	+	+
Probable	+	-	+
Possible	-	+	+
	+	+	-/ND
Not PML	-	-	+
	-	-	-
	+	-	-
	-	+	-

Abbreviations: ND = not done or equivocal result; PML = progressive multifocal leukoencephalopathy.

* + = Positive; - = negative.



Tedavi

Spesifik tedavisi yoktur
Ana yaklaşım konakçı adaptif immün yanıtını eski haline
getirmektir

HIV pozitif hastalarda
Etkili ART başlatılması veya optimize
edilmesi

HIV negatif hastalarda
Mümkün olduğu kadar
immünsupresif ilaçların
kesilmesi

MS'de kullanılan natalizumabın
kesilmesi
ve
Plazma değişimine başlanması
(Yararı net değil)

Hastalığın nadir görülmesi ve ciddi seyirli olması klinik araştırma yapılması önündeki engellerdendir

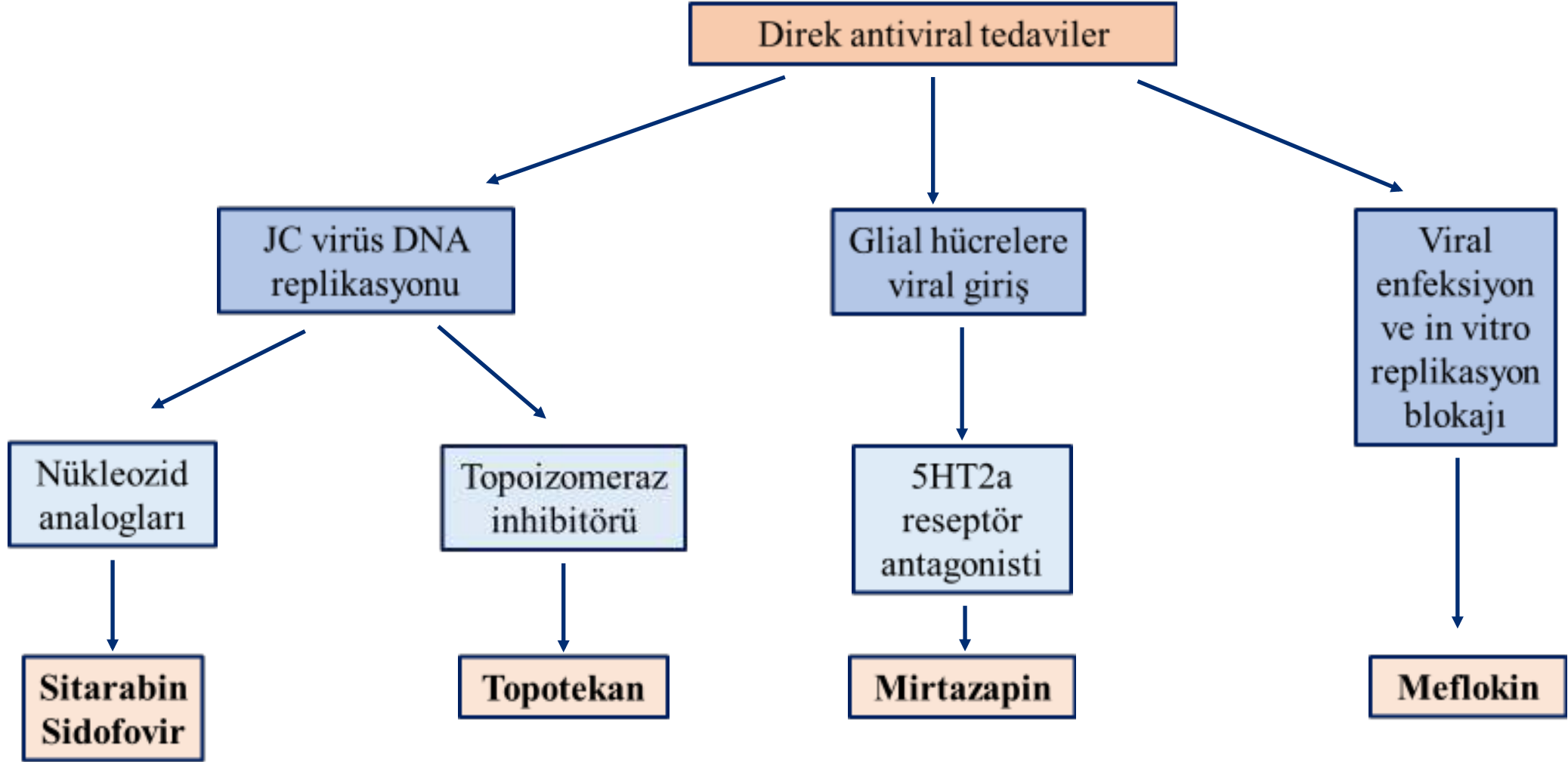
Dolayısıyla kısıtlı sayıda prospektif girişimsel çalışma ve küçük vaka serileri vardır

Genel olarak 2 terapötik strateji araştırılmıştır

Direk antiviral tedaviler

Antiviral immün yanıtı eski haline getirmek için tasarlanmış dolaylı stratejiler

Bu stratejilerin hiçbirisi klinik çalışmalarda anlamlı sağkalımda uzama yada nörolojik defisitleri azaltmamış
Çalışmaların çoğu beklenen yararın görülmemesi ya da toksisite nedeni ile erken sonlandırılmış



Antiviral immün yanıtı eski haline getirmek için tasarlanmış dolaylı stratejiler

Rekombinant
IL2

IL-7

IL-7 ile güçlendirilmiş
JCV VP1'e karşı aktif
aşılama

Filgrastim
(Rekombinan
granülosit koloni
uyarıcı faktör)

Checkpoint
inhibitörleri
Nivolumab
Pembrolizumab

İmmünoterapi
Virüse özgü T
hücre tedavisi

İmmünoterapi Virüse özgü T hücre tedavisi

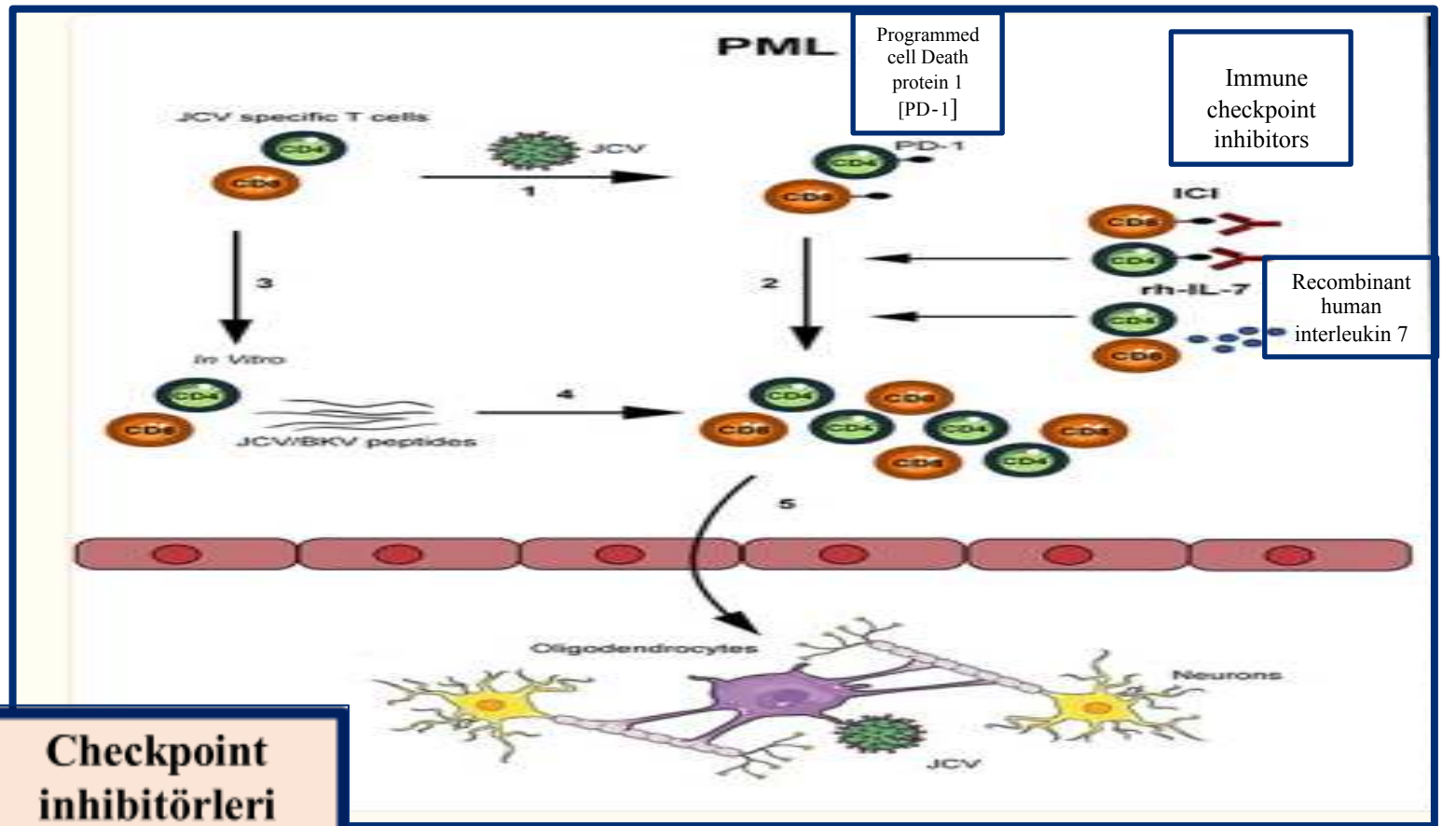
Hastadan (otolog)
veya
allojenik donörlerden
üretilen virüse özgü
sitotoksik T
hücrelerinin
kullanımını içerir

Advances in Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Raphaël Bernard-Valnet, MD, PhD¹, Igor J. Korolnik, MD² and
Renaud Du Pasquier, MD¹

Checkpoint inhibitörleri Nivolumab Pembrolizumab

Programlanmış hücre ölüm proteini 1'i (PD-1) hedefleyen monoklonal antikorlardır
PD-1, ligandı ile bağlandıktan sonra, T hücresi proliferasyonunu ve sitokin üretimini inhibe eder
ICI bu inhibitör reaksiyonu bloke eder ve antitümöral T hücre aktivitesini canlandırmak için kullanılmıştır
Tedavi ile yanıt alınan olgu bildirimleri mevcuttur
Fakat nivolumab tedavisinden sonra PML'nin geliştiği ve pembrolizumab tedavisine rağmen PML'nin kötüleştiği vaka bildirimleri de vardır



5HT2a
reseptör
antagonisti



Mirtazapin

Mirtazapine Use in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients With Progressive Multifocal Leukoencephalopathy

Deanna Cettomai, BS; Justin C. McArthur, MBBS, MPH

> Author Affiliations | Article Information

Arch Neurol. 2009;66(2):255-258. doi:10.1001/archneurol.2008.557

PML 4 HIV+ hasta
Günlük 15 mg mirtazapin
3 hasta → klinik iyileşme
1 hasta → MR da regresyon
En belirgin klinik iyileşme olan hasta
semptom başlangıcına en yakın mirtazapin
başlanan hasta



The Benefit of Mirtazapine in the Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Young HIV-positive Patient: A Case Report

by CAROLA MULLINS, MD; JORGE MIRANDA, MS; HUGO SANDOVAL, PhD;
LUIS RAMOS-DURAN, MD; and SILVINA B. TONARELLI, MD

Dr. Mullins, Sandoval, and Ramos-Duran are with the Department of Neurology, Dr. Miranda with the Paul
Feyer School of Medicine, and Dr. Tonarelli is with the Department of Psychiatry—all with Texas Tech University
Health Sciences Center in El Paso, Texas.

Ann N Y Acad Sci. 2017;1547-20:12-18

ABSTRACT
Highly active antiretroviral therapy is well-established
in the treatment of human immunodeficiency virus
HIV-positive patients. However, even with therapy

HIV ilişkili PML
20 yaş
ART ve mirtazapin
Tedavinin 7. ayında → klinik ve radyolojik düzelme

SHORT REPORT

Favourable outcome of progressive multifocal
leukoencephalopathy in two patients with dermatomyositis

S Vulliamoz, F Lurati-Ruiz, F-X Borruat, J Delavelle, I J Korolnik, T Kuntzer, J Bogousslavsky,
F Picard, T Landis, R A Du Pasquier

Case Reports | J Neurology (Cefnrl). 2007 May;48(5):888-90.
doi: 10.1007/s00415-007-0409-0. Epub 2007 Mar 27.

Progressive multifocal leukoencephalopathy in a
patient with sarcoidosis—successful treatment with
cidofovir and mirtazapine

X Gerasimov, M J Gray, A Gans, M J O'Leary, A J...

Mirtazapine in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Polycythemia Vera

Suzanne Verma,¹ Katie Gillett,¹ Igor J. Korolnik,¹ Soosa Mung'ala,¹
Charlotte Cunningham-Rundles,¹ Zelig R. Weinstein,¹
Christina Borgogna,² and David M. Simpson¹

Departments of ¹Neurology, Pathology, Immunology, ²Neurobiology,
and ³Physiatry, Mount Sinai Medical Center, New York, New York,
and ⁴Neurology Center, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard
Medical School, Boston, Massachusetts

Bunun dışına mirtazapinin başka bir ajanla
kombinasyonu ile takip edilen ve yanıt alınan
immunsupresif tedavi ilişkili PML olgu bildirimleri de
mevcuttur

Dermatomyozit → mirtazapin+sitarabin
Sarkoidozu → mirtazapin + sidofovir
Polisitemia vera → mirtazapin + interferon alfa
ile yanıt bildirilmiş

Viral enfeksiyon ve in vitro replikasyon blokajı



Meflokin

A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes

David B. Clifford · Avindra Nath · Paola Cinque · Bruce J. Brew · Robert Zivadinov · Leonid Gorelik · Zhenming Zhao · Petra Duda

PML tedavisi için meflokinle yapılan randomize kontrollü çalışma (standart tdv) - (standart+meflokin)
37 hasta (29 HIV+, 8 HIV-)
12 hasta tedaviyi tamamlayabilmiş
BOS JCV DNA'yı düşürmede yetersiz olduğu saptanmış ve çalışma erken sonlandırılmış

Case Reports > *Neurology*. 2017 Sep; 89(5):1061-1064. doi: 10.1215/00006123-1535116

Progressive multifocal leukoencephalopathy in a 44-year old male with idiopathic CD4+ T-lymphocytopenia treated with mirtazapine and mefloquine

İdiopatik CD4 lenfopenili hasta
Mirtazapin, meflokin ile klinik yanıt

ORIGINAL COMMUNICATION



Successful treatment of non-HIV progressive multifocal leukoencephalopathy: case report and literature review

Mai Hamaguchi¹ · Keisuke Suzuki¹ · Hiroaki Fujita¹ · Takeo Uzuka² · Hadzki Matsuda² · Yukiko Shishido-Hara³ · Satoko Arai⁴ · Toshiki Nakamura⁵ · Shigeru Kikuchi² · Kazuo Nakamichi⁶ · Masayuki Saijo⁶ · Koichi Hirata¹

Lupus ile takipli
68 yaş erkek hasta
Takrolimus ilişkili PML
Takrolimus stoplanması + mirtazapin ve meflokin
Tedavi ile klinik düzelme ve 6. Ayda BOS'ta JCV DNA negatifleşmesi



HHS Public Access

Author manuscript
J Neurosci. Author manuscript; available in PMC 2018 February 01

Published in final edited form as:
J Neurosci. 2017 February 22; 37(8):2411-2416. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0455-17.2017

JC virus granule cell neuronopathy in the setting of chronic lymphopenia treated with recombinant interleukin-7

David N. Selmanti-Melgort, MD¹, Katherine E. Schwettye, MD, PhD², Maria Reyes Angeles, MD³, Carolina F. Ryschewitsch, MT⁴, Eugene D. Major, PhD⁴, Xin Dang, PhD⁵, Igor J. Kozlisk, MD⁶, Robert E. Schmidt, MD, PhD², David B. Clifford, MD¹, F. Matthew Kuhlmann, MD², and Robert C. Buckle, MD, PhD¹

JC granül cell nöropati (JCV-GCN) tanılı
Mirtazapin, meflokin, IVIG, yüksek doz metilprednisolon ve rekombinan 1l-7 tedavisi
Hastanın ataksisinde ve BOS bulgularında düzelme

Prognoz

PML seyri genellikle ilerleyici ve ölümcüldür
Fakat altta yatan hastalık ve tedaviye göre değişmektedir

ART ile hayatta kalma süresi artık daha uzun olsa da
Beynin etkilenen bölgelerinde remiyelinizasyon meydana gelmez
İyileşenlerin %55-80'inde ciddi nörolojik sekel kalır
%44'ünde nöbet görülür

ART öncesi, HIV pozitif hastalarda PML ilişkili 1 yıllık ölüm oranı yaklaşık yüzde 100'dü
ART'nin kullanılmaya başlanmasıyla, 1 yıllık sağkalım %55'e ulaştı
Tanı anında CD4 sayısı 100 hücre/mm³'ün üzerinde olan hasta alt grubunda %79'a yükseldi
HIV ile ilişkili PML kohortunda medyan hayatta kalma süresi 0,4 yıldan 1,8 yıla çıkmıştır

HIV olgularının ve farklı endikasyonlarla immüsupresif ilaç kullanımının artışı nedeni ile
Nörolojik belirti ve bulguları olan hastalarda
Ayırıcı tanıda PML akılda bulundurulmalıdır

PML için spesifik tedavi olmamasına rağmen
Mirtazapin, meflokin ve immünoterapi gibi farklı tedavi yaklaşımları bulunmaktadır ve tedavi seçenekleri
arasında düşünülebilir

Tedavi için yeni ilaçlara, invitro ve randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır

RESULTS



OLGU-2

- 35 y, K
- Ankara'da yaşıyor
- Ek hastalık: Ülseratif kolit (10 yıl)
- Kİ: Azotiyopürin ve İnfliksimab
- 1,5 yıl önce CMV koliti + ÜK atağı (steroid+infliksimab+gansiklovir)
- 1 yıl önce total kolektomi (ileostomi)
- 1 ay önce intraabdominal abse+ plevral effüzyon + perikardiyal effüzyon (geniş spektrumlu antibiyoterapi)

- Son 2 gündür olan şiddetli baş ağrısı
- 5-6 kez kusma
- FM:
 - Bilinci açık, oryante ve koopere
 - **Ense sertliği (+)**
 - Kernig ve Brudzinski (-)
 - Batın rahat, ileostomi mevcut

KAN TETKİKLERİ	SONUÇ
Hemoglobin	12.6 g/dL
Trombosit	243x10 ³ / μL
WBC	7.95 x 10 ³ /μL
CRP	0.22 mg/dL
Prokalsitonin	0.15 μg/L
Sedimantasyon	20 mm
BİYOKİMYA	NORMAL

KRANİAL BT

- Posterior fossa kesitlerinde serebellar hemisferler ve beyin sapı normaldir. 4. ventrikül normal lokalizasyon ve konfigürasyondadır. Bazal sisternalar normal genişliktedir. Posterior fossada yer kaplayan oluşum saptanmamıştır. Supratentoryal kesitlerin değerlendirilmesinde intraserebral hipo veya hiperdens sınırlanabilen patolojik değişiklik mevcut değildir. 3. ventrikül orta hatta ve normal genişliktedir. Serebral orta hat yapılarında yer değiştirme saptanmamıştır. Serebral sulkuslar normal genişliktedir. Kafa kaidesi ve kalvarial kemik yapılar normal sınırlardadır. Bilateral maksiller sinüslerde mukozal kalınlaşma artışı izlenmiştir. Olgunun sinüzit açısından klinik korelasyonu önerilir.

İstem ön tanısı : Şiddetli baş ağrısı, **intra kranial kanama?**

Sonuç: BT ye yansıyan akut intra kranial kanama bulgusu saptanmamıştır.

Olgunun klinik korelasyonu önerilir.

Sinüzit

KRANIAL MRG ve DİFÜZYON MRG

- Kranial MRG tetkikinde TSE, SWI ve FLAIR sekanslarında multiplanar görüntüleme yapılmıştır.
- Akut iskemi veya difüzyonel kısıtlanma oluşturan diğer lezyonların saptanmasına yönelik Difüzyon MRG tetkiki yapılmıştır.
- Posterior fossa kesitlerinde beyin sapı ve 4. ventrikül normal görünümündedir. Serebellar hemisferler bilateral normal sinyal intensitesi göstermektedir.
- Supratentorial kesitlerde, her iki serebral hemisferler normal morfoloji ve sinyal intensitesi göstermektedir.
- Ventriküler sistem normal genişliktedir. Bazal sisternalar açıktır.
- Orta hat yapıları yer değiştirmemiştir.
- Difüzyon ağırlıklı MRG'de akut iskemi bulgusu ya da difüzyonel kısıtlanma saptanmamıştır.
- Kafa kaidesi ve kemik yapıları doğaldır.

Sonuç: Normal sınırlarda kranial MRG ve difüzyon MRG

MR VENOGRAFİ

- PC ve 2D-TOF sekanslarında MR venografi görüntüleri elde olunmuştur. Kaynak imajlardan venöz sinüslerin stenoz, oklüzyon ya da tromboz yönünden multiplanar ve volumetrik değerlendirilmesine olanak sağlayan MIP, MPR, SSD ve VR algoritmaları kullanılarak 3 boyutlu post-proses MR VENOGRAFİ görüntüleri oluşturulmuştur.
- Dural venöz sinüsler ve internal jugular ven normal kalibrasyonda olup, patent görünümündedir.

**Sonuç: Normal sınırlarda MR Venografi
incelemesi**

SSS ENFEKSİYONU?

BOS HÜCRE SAYIMI	SONUÇ
Lökosit	0,114 x10 ³ / µL
Mononükleer hücre	0,111x10 ³ / µL (%97,4)
Polimorfonükleer hücre	0,003x10 ³ / µL (%2,6)
Eritrosit	0

BOS BİYOKİMYASI	SONUÇ
Glukoz	41 mg/ dL
Protein	149 mg/ dL
Sodyum	142 mEq / L
Potasyum	13,3 mEq/ L
Klorür	111 mEq/ L
Albumin	89 mg/ dL
LDH	25 u / L

BAŞ AĞRISI
KUSMA

STEROİD
ANTI-TNF

MRI ve BT sinde
patoloji
saptanmamış

BOS
114 Lökosit / mm³ (%97,4
mononükleer)

Protein : 149 mg/dl
Glukoz: 41 mg/dL

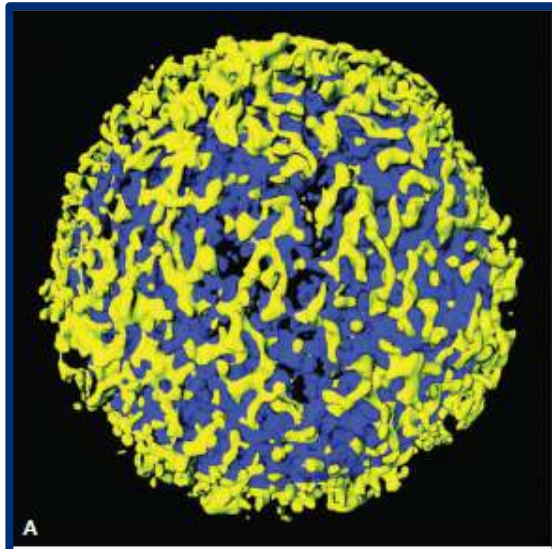
Tetkik Adı	Sonuç
HSV 1 DNA BOS.	NEGATİF
HSV 2 DNA BOS.	NEGATİF
HHV 6 DNA BOS.	NEGATİF
VZV DNA BOS	POZİTİF
<i>Escherichia coli</i> K1 BOS	NEGATİF
<i>Haemophilus influenzae</i> BOS	NEGATİF
<i>Listeria monocytogenes</i> BOS	NEGATİF
<i>Neisseria meningitidis</i> BOS	NEGATİF
<i>Streptococcus agalactiae</i> BOS	NEGATİF
<i>Streptococcus pneumoniae</i> BOS	NEGATİF
CMV DNA BOS	NEGATİF
Enterovirüs RNA BOS	NEGATİF
Parechovirüs RNA BOS	NEGATİF
C.neoformans/gattii BOS	NEGATİF

BOS VZV PCR POZİTİF >> VZV MENENJİTİ

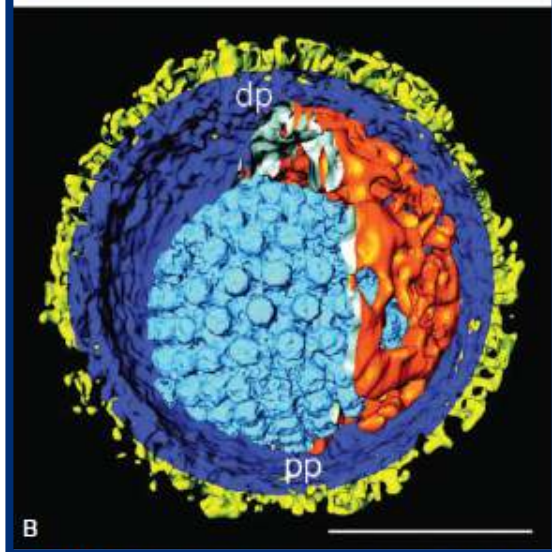
iv. Asiklovir 3x10 mg/ kg 14 gün

SSS Enfeksiyonları

Varicella Zoster Virüs



A



B

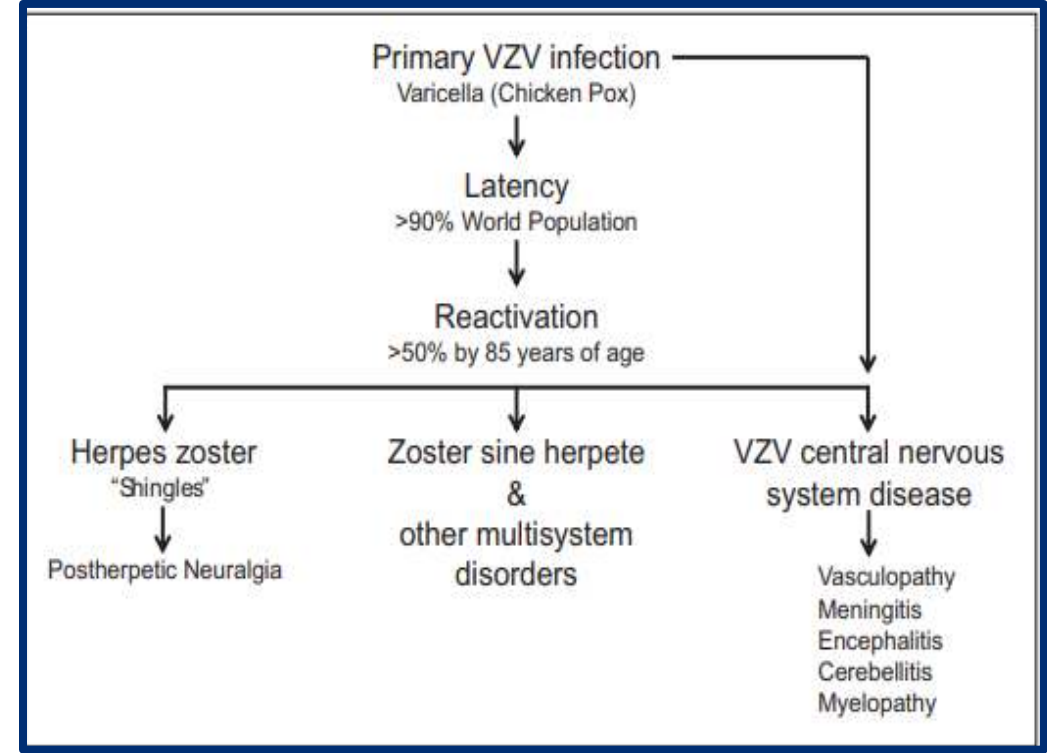
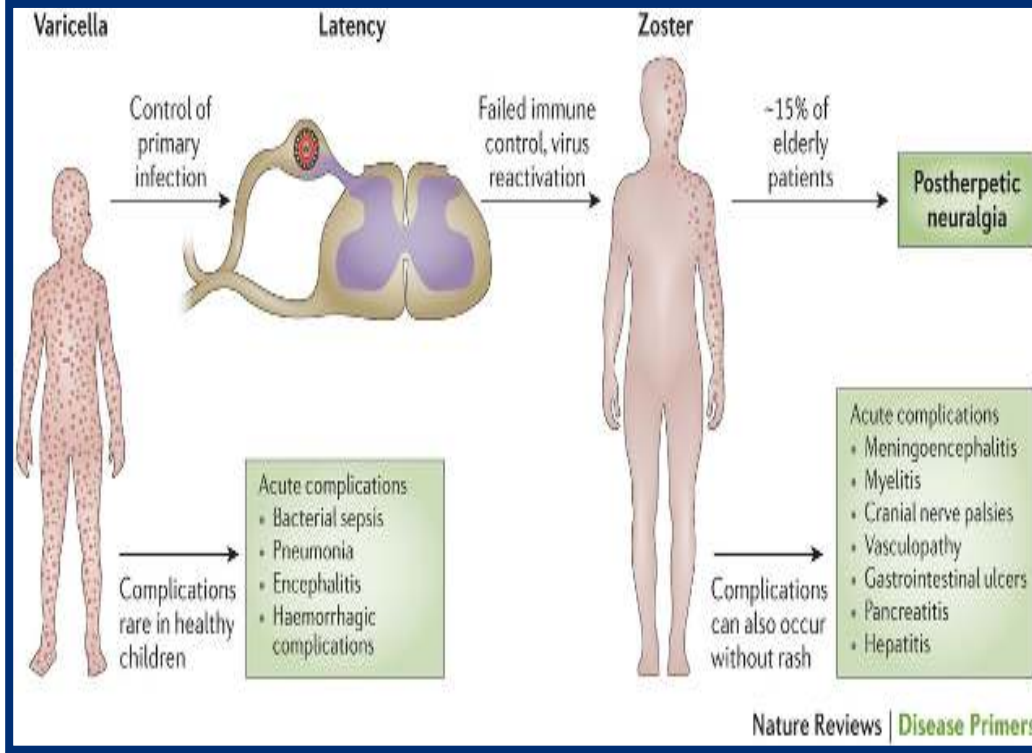
TABLE 134.1 Biologic Features of Herpesviruses That Infect Humans

VIRUS	SUBFAMILY*	SIZE (kbp)	GENOME		SITES OF LATENCY
			RECEPTOR(S)		
Human Virus					
HSV-1 (HHV-1)	Alpha	152	Nectin-1, nectin-2 TNFRSF14, 3-O5-H5		Sensory and cranial nerve ganglia
HSV-2 (HHV-2)	Alpha	152	Nectin-1, nectin-2 TNFRSF14		Sensory and cranial nerve ganglia
Varicella-zoster virus (HHV-3)	Alpha	125			Sensory and cranial nerve ganglia
Cytomegalovirus (HHV-5)	Beta	229	PDGFR α , EGFR Integrin $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_4\beta_1$		Monocytes, macrophages, CD34 ⁺ cells
HHV-6	Beta	165	CD46, CD134		CD34 ⁺ cells, monocytes, macrophages
HHV-7	Beta	145			CD4 cells
Epstein-Barr virus (HHV-4)	Gamma	172	CD21, CD35, EphA2, MHC class II Integrins $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$		Memory B cells
Kaposi sarcoma-associated herpesvirus (HHV-8)	Gamma	165	Integrin $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, DC-SIGN, EphA2		B cells
Simian Virus					
Herpes B virus (Macacine herpesvirus 1)	Alpha	150	Nectin-1		Sensory and cranial nerve ganglia

Varicella Zoster virüs



Alfa grubu insan herpes virüsü (HHV-3)



Primer enfeksiyon → Suçiçeği

Özellikle dorsal kök ve trigeminal sinir ganglionunda → Latent kalır

Özellikle yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda, VZV spesifik hücresel bağışıklık azalması sonucu

↓

Reaktivasyon

VZV SSS'ne yayılarak vaskülopati, menenjit, ensefalit, serebellit ve miyelopatiye neden olabilir

Reaktivasyon sırasında
Özellikle yaşlı ve bağışıklığı baskılanmış hastalarda
SSS enfeksiyonuna yol açabilir

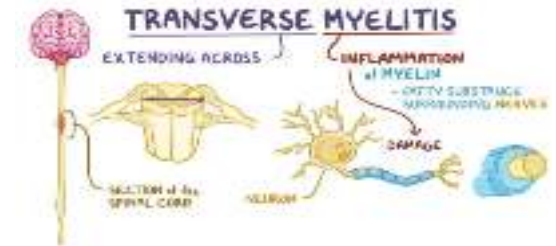
Herpes Zoster Ophthalmicus



Ramsay Hunt Sendromu

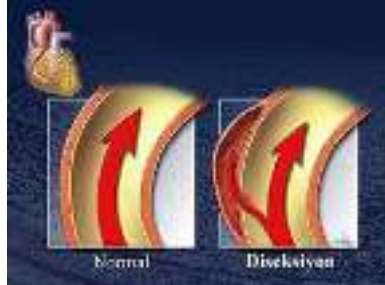


Gövde dermatomları
boyunca reaktivasyon



Birçok hastada dermatomal reaksiyon ya da döküntü olmadan SSS belirtileri ortaya çıkabilir

Doğrudan meningeal veya parankimal enfeksiyon



VZV vaskülopatisi

İskemik stroke

Arterial diseksiyon

Anevrizma

Subarahnoid kanama

İskemik kranial nöropatiler

İskemik myelopati

Venöz sinüs trombozu

Temporal arterit



Sakküler Anevrizma

ORIGINAL ARTICLE

The burden and epidemiology of community-acquired central nervous system infections: a multinational study

2012-2014 yılları arasında
20 ülkedeki 37 merkez
Toplum kaynaklı SSS enf
2583 hasta

Fig. 1 Common pathogens in community-acquired central nervous system (CA-CNS) infections

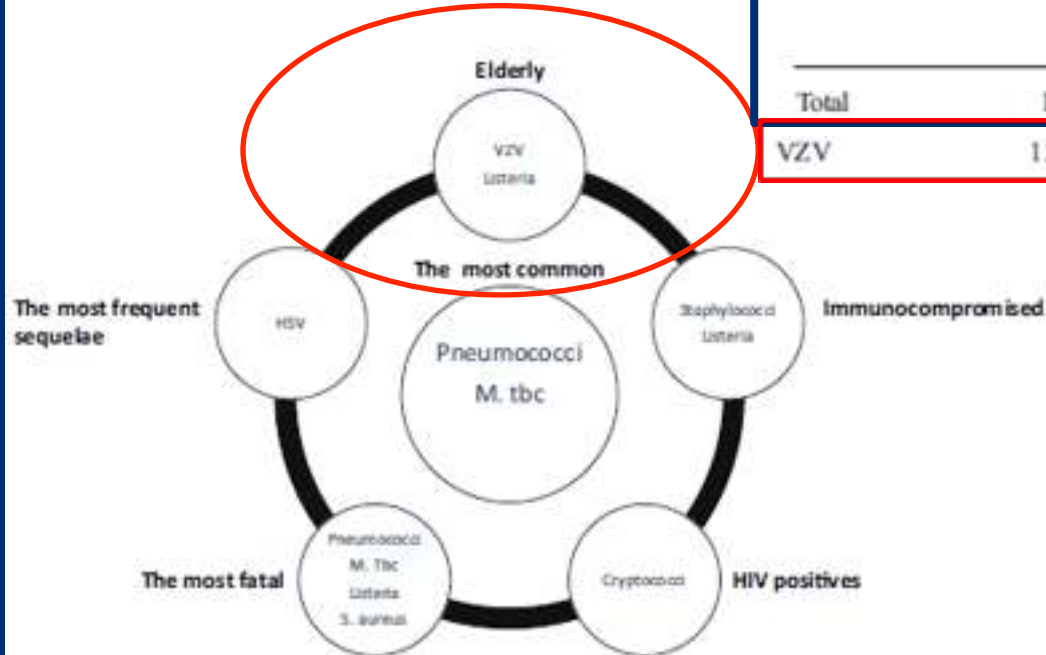


Table 3 The distribution of infecting pathogens according to the ultimate diagnosis

	FR	HU	RO	CZ	DK	HR	BA	KS	SB	AL	IT	PT	TR	SY	IR	KZ	PK	HK	EG	TX	Total	%	Culture(+)		
																								No.	%
Total	194	188	146	301	192	66	162	87	50	81	53	60	302	80	74	124	114	75	165	69	2583	100	458	100	
VZV	13	1	0	54	11	3	0	0	0	0	2	1	2	0	0	0	0	2	0	2	91	3.5			

VZV insidansı %3,5 olarak saptanmış
Varicella zoster virüsü yaşlılarda önemli
bir patojen

Varicella Zoster Virus Encephalitis in Denmark From 2015 to 2019—A Nationwide Prospective Cohort Study

Leena Krogh Herlin,¹ Kristoffer Simonsen Hansen,¹ Jacob Sedláček,¹ Lykke Larsen,^{1,2,3} Christian Brandt,⁴ Christian Qvarnørd Andersen,⁵ Birgitte Reade Hansen,⁶ Hans Radalf Lütjchen,⁷ Janik Helweg-Larsen,⁸ Lutz Wiene,⁹ Marita Skjold,¹⁰ Henrik Nielsen,¹¹ and Trine R. Møgelson,^{1,2,3,4} for the DASGB Study Group

Danimarka'da VZV ensefalitli 92 yetişkin hastayı kapsayan Prospektif kohort çalışması

Median yaş 75

İmmünkompromise %39

Semptomlar:

- **Konfüzyon %76**
- **Baş ağrısı %56**
- **Bulantı %45**
- **Yürüme anormallikleri %42**
- **Kişilik değişikliği %41**

Görüntüleme;

%16 oranında vaskülit

%13 oranında beyin sapı ve derin beyin dokularında ensefalitik anormallikler

Tüm hastalar asiklovir tedavisi almış

Mortalite;

Hastane içi %4

1 aylık %9

3 aylık %11

Variable	Obs	n (%) or Median (IQR)
Age, years	92	75 (67–83)
Sex, female	92	45 (49)
Comorbidity/immunosuppression	92	36 (39)
Alcohol abuse		5 (5)
Organ transplant		0
Solid cancer		8 (9)
Hematological cancer		2 (2)
Diabetes mellitus		11 (12)
HIV		1 (1)
Prednisolone (any dosage)		8 (9)
Other immunosuppressants*		10 (11)
Known primary immunodeficiency		0
No physical or cognitive deficits before admission	88	46 (52)
History of herpes zoster at any time before admission	83	58 (70)
Duration of symptoms, days	91	4 (2–7)
Clinical presentation		
Confusion	90	68 (76)
Headache	80	45 (56)
Nausea	80	36 (45)
Gait disturbance	74	31 (42)
Personality changes	86	35 (41)
Level of consciousness		
GCS 15	91	56 (62)
GCS 13–14	91	27 (30)
GCS 10–12	91	3 (3)
GCS <10	91	5 (5)
Median GCS at admission	91	15 (14–15)
Fever (≥38.0°C)	91	34 (37)
Median temperature at admission, °C	91	37.5 (36.8–38.3)
Aphasia	82	17 (21)
Extremity motor/sensory deficits	83	16 (19)
Cranial nerve palsy	88	15 (17)
Seizures (preceding or at admission)	87	10 (11)
Ataxia	74	7 (9)
Diagnosis at admission	80	
Noninfectious neurological disease		17 (21)
Cerebrovascular disease [†]		12 (15)
Non-CNS infection		11 (14)
Encephalitis		9 (11)
Herpes zoster		9 (11)
Psychiatric disease		1 (1)
Miscellaneous		21 (26)

Herpes simplex viruses (1 and 2) and varicella-zoster virus infections in an adult population with aseptic meningitis or encephalitis

A nine-year retrospective clinical study

Gho-Hyun Lee, MD¹, Uyoung Kim, MD², Hyun-Woo Kim, MD³, Jae-Yook Cho, MD, PhD⁴

2010-2018 yılları arasında
Retrospektif çalışma
Aseptik menenjit ve ensefalitli
hastalar içerisinde
42 VZV pozitif hasta

Aseptic meningitis (Total=328)
-HSV-1 (n=1, 0.3%)
-HSV-2 (n=23, 7.0%)
-VZV (n=35, 10.6%)
-EBV (n=13, 4.0%)
-CMV (n=4, 1.2%)
-Enterovirus (n=8, 2.4%)
-Haantan virus (n=3, 0.9%)
-No causative agent detected
(n=241, 73.5%)

Encephalitis (Total=143)
-HSV-1 (n=10, 7.0%)
-HSV-2 (n=4, 3.0%)
-VZV (n=7, 4.9%)
-EBV (n=8, 5.6%)
-CMV (n=1, 0.7%)
-Haantan virus (n=1, 0.7%)
-No causative agent detected
(n=112, 78.3%)

Table 1

Demographic and clinical characteristics for 80 patients positive for HSV-1, HSV-2, or VZV by CSF PCR.

Demographic and Clinical Characteristics	HSV-1 (n=11)	HSV-2 (n=27)	VZV (n=42)	P-value
Age, yr, median (range)	58 (40-65)	38 (27-50)	41 (27-66)	.046
Sex, number, (male: female)	5:6	17:10	29:13	.348
Encephalitis, n (%)	10 (90.9%)	4 (14.8%)	7 (16.7%)	<.001
Abnormal imaging, n (%)	10 (90.9%)	2 (7.4%)	2 (4.8%)	<.001
ICU care, n (%)	8 (72.7%)	1 (3.7%)	5 (11.9%)	<.001
Immunocompromised patients, n (%)	0	1 (3.7%)	3 (7.1%)	.583
IV acyclovir therapy, n (%)	10 (90.9%)	10 (37.0%)	27 (64.3%)	.012
Skin rash, n (%)	0	0	18 (42.9%)	<.001
Poor prognosis at discharge, n (%)	3 (27.3%)	0	3 (7.1%)	.037

CSF = cerebrospinal fluid, HSV = herpes simplex virus, ICU = intensive care unit, IV = intravenous, PCR = polymerase chain reaction, VZV = varicella zoster virus.

İmmünkompromise hasta %7,1

Anormal görüntüleme vakalarının
sadece %4,8'inde

Deri döküntüsü %42,9'unda

VZV SSS enfeksiyonları düşük
mortalite ve nörolojik sekel ile
ilişkilendirilmiş



ORIGINAL ARTICLE

Risk Factors for Aseptic Meningitis in Herpes Zoster Patients

Sang-Hoon Kim*, Seong-Min Choi*, Byeong C. Kim, Kang-Ho Choi, Tai-Seung Nam, Joon-Tae Seung-Han Lee, Man-Seok Park, Seong J. Kim¹Departments of Neurology and ¹Dermatology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

2013-2014 yılları arasında
Kore
Retrospektif çalışma
Nöroloji ve dermatoloji
bölümlerine başvuran
Toplam 578 hasta
554 hasta unkomplike
24 hasta HZ aseptik menenjit

Table 1. Demographics and clinical characteristics of patients with uncomplicated herpes zoster and herpes zoster-associated aseptic meningitis (n=578)

Variable	Uncomplicated HZ	HZ-associated aseptic meningitis	OR (95% CI)	p-value [†]
No.	554	24		-
Mean age (yr)	56.82 ± 19.020	51.13 ± 22.27		0.296 [†]
Male	237 (42.8)	16 (66.7)	2.68 (1.126 ~ 6.355)	0.033*
Hypertension	134 (24.2)	6 (25.0)	1.05 (0.406 ~ 2.686)	1.000
Diabetes mellitus	63 (11.4)	4 (16.7)	1.56 (0.516 ~ 4.707)	0.508
Malignancy/hematologic	13 (2.3)	0		1.000
Pregnancy	20 (3.6)	0		1.000
Immunosuppressant use	22 (4.0)	2 (8.3)	2.20 (0.486 ~ 9.942)	0.262
Liver cirrhosis	7 (1.3)	0		1.000
Chronic kidney disease	8 (1.4)	0		1.000
Dermatome distribution				
Craniocervical	301 (54.3)	21 (87.5)	5.88 (1.735 ~ 19.953) [§]	0.001* [§]
Thoracic	176 (31.8)	3 (12.5)		
Lumbar	55 (9.9)	0		
Sacral	16 (2.9)	0		
Disseminated	6 (1.1)	0		

Table 2. Relative odds of herpes zoster-associated aseptic meningitis in patients with herpes zoster: logistic regression model

Variable	OR	95% CI	p-value
Male	2.439	0.999 ~ 5.953	0.050
Age	0.983	0.962 ~ 1.005	0.132
Craniocervical involvement	5.667	1.659 ~ 19.365	0.006*
Hypertension	1.048	0.333 ~ 3.299	0.936
Diabetes mellitus	1.306	0.355 ~ 4.804	0.688
Immunosuppressant use	2.322	0.478 ~ 11.264	0.296

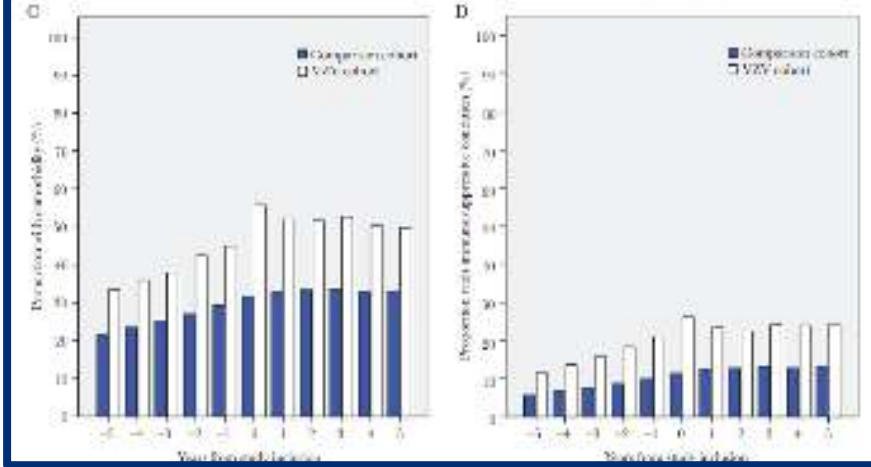
OR: odds ratio, CI: confidence interval. *Indicates statistical significance.

Kraniyoservikal tutulum 5,6 kat
Erkek cinsiyet 2,4 kat

Aseptik
menenjit riski ↑

Characteristics and Long-term Prognosis of Danish Patients With Varicella Zoster Virus Detected in Cerebrospinal Fluid Compared With the Background Population

Lars H. Ostergaard,¹ Hans T. Vestergaard,² Hans B. Jensen,³ Jacob Borch-Johnsen,^{1,4} Hans B. Andersen,⁵ Claus B. Christensen,^{1,6} Sverre Eldreng-Eriksen,⁷ Lars Madsen,⁸ Christian B. Andersen,⁷ Anne-Mette Lohrbach,⁷ and Niels Østergaard^{1,9}



1997-2016 yılları arasında
Danimarka
Retrospektif çalışma
517 VZV SSS enf-9823 kontrol grubu

İmmüsupresyon ve komorbidite
VZV menenjit riski ↑

Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy in patients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis

Helene Che J, ES, Cedric Lukas, Jacques Morel, Bernard Combe

Farklı kayıtlarda, ciddi HZ oranları
TNF blokerleri ile %4,9 ila %20,9
Geleneksel DMARD'larla %2,0 ila %5,5



Bu Metaanaliz
RA hastalarında TNF-alfa blokörleri
Herpes zoster riskini konvansiyonel DMARD'lara kıyasla
%60'a varan oranlarda artırıyor



Narrative review

ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH)
Consensus Document on the safety of targeted and biological
therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector
molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents)

Anti TNF alfa ile Herpes zoster
arasındaki iliřkiyi bildiren çeliřkili
sonuçlar mevcut

Anti-TNF-a ajanları ile tedavi
edilen veya edilmeyen
30.000'den fazla kiřiyi içeren
en büyük çok merkezli ABD
kohort çalışması
HZ riskinde artış
göstermemekte

Buna karşılık
Avrupa verileri
HZ riskinde ortalama 2 kat
artış olduğunu göstermekte

İspanya'daki çalışma
anti-TNF-a alan
hastaların
daha sık HZ nedeniyle
hastaneye yatırıldığını
ortaya koymaktadır

Kortikosteroid
tedavisinin
kullanımındaki
farklı
uygulamalar,
bu tür çeliřkili
sonuçlar için
için açıklama
olabilir

ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52)

M. Mitsiades^{1,2}, S. Laine³, C. Guifré⁴, L. Orjuna⁵, G. Lopez⁶, M. Fernandez-Ruiz^{6,8}, S. Selzinger⁹

Table 4
Summary of risk of infectious complications and possible management strategies for the reviewed

Group	Agent	Risk of neutropenia	Risk of HSV and VZV (anti-herpesvirus prophylaxis warranted)
CD19-targeted agents	Blinatumomab	No	Yes
	Inebilizumab	ND	ND (probably in haematological malignancies)
CD20-targeted agents	Rituximab	Yes	ND (consider in haematological malignancies depending and concomitant therapy)
	Obinutuzumab	Potentially yes	ND (consider depending on underlying disease and concomitant therapy)
	Ofatumumab	Yes	ND (consider depending on underlying disease and concomitant therapy)
	Veltuzumab	Potentially yes	ND (consider if haematological malignancies depending and concomitant therapy)
Ocrelizumab	Potentially yes	No	
CD52-targeted agents	Alemtuzumab (MabCampath®)	Yes	Yes
	Alemtuzumab (Lemtrada®)	No	Yes

ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors)

K.L. Withrup^{1,2}, X. Maratec³, J.T. Silva⁴, E. Bonanni⁵, L.H. Calzavara⁶, A. Dumoux⁷, J.S. Smolkin⁸, J.M. Aguado^{9,10}, M. Fernandez-Sue^{11,12}

Table 3
Summary of infection risks and suggested recommendation and management strategies

Agents	Increased risk of overall infection	Risk of VZV/HSV infection	Risk of active TB	Observations and recommendations
Anakira, cabazitumab, rituximab	Moderate (depending on patient population)	No	Uncertain (theoretical risk of progression of LTBI)	<ul style="list-style-type: none"> Moderate increase in the risk of mild to moderate infection in children and adults with autoimmune or autoinflammatory disorders Significant increase in the risk of serious infection in older patients with previous co-morbidities (evidence restricted to cabazitumab) Screening for LTBI before starting treatment (followed by appropriate therapy if needed) Careful decision on therapy discontinuation in case of infection, as abrupt withdrawal can induce a flare of the underlying autoinflammatory disorder Age-appropriate antiviral vaccinations No apparent increase in the risk of infection
Mepolizumab, reslizumab, tocilizumab, stratumab	None to Moderate	No to Yes	No to Yes	<ul style="list-style-type: none"> Risk comparable to that observed for anti-TNF-α agents (probably lower for TB) Screening for chronic HBV infection before starting therapy Antiviral prophylaxis while on therapy in HBsAg-positive patients Monitoring for HBV viral load in anti-HBe positive, HBsAg-negative patients to assess eventual reactivation of occult HBV infection Screening for LTBI before starting treatment (followed by appropriate therapy if needed) Age-appropriate antiviral vaccinations No apparent increase in the risk of infection Screening for TB before starting treatment (followed by appropriate therapy if needed) due to theoretical risk of active TB Screening for chronic HBV infection before starting therapy (followed by antiviral prophylaxis in HBsAg-positive patients) Age-appropriate antiviral vaccinations
Uvacinumab	Minor	Yes (probably low in both cases)	Uncertain (theoretical risk of progression of LTBI)	<ul style="list-style-type: none"> Minor increase in the risk of mild to moderate infection Increased risk of mild to moderate mucocutaneous conditions (slightly higher for brodalumab and trakinumab than secukinumab) Screening for LTBI before starting treatment (followed by appropriate therapy if needed) Increased risk of mild to moderate parasitic infections (mainly due to geohelminths) Screening for geohelminths before starting therapy in high-risk patients (migrants from endemic areas and residents of non-endemic areas with long-term stay in endemic areas), followed by specific therapy if needed Alternatively, empirical broad-spectrum antihelminthic drugs (albendazole plus ivermectin) for migrants from endemic areas Repeated screening for geohelminths during the course of therapy in patients at continuous high risk due to ongoing exposure (long-term residents in endemic areas) Markedly increased risk of infection due to <i>Serratia</i> spp.
Secukinumab, ixekizumab, brodalumab	Minor	No	Probably low (theoretical risk of progression of LTBI)	<ul style="list-style-type: none"> Minor increase in the risk of mild to moderate infection Increased risk of mild to moderate mucocutaneous conditions (slightly higher for brodalumab and trakinumab than secukinumab) Screening for LTBI before starting treatment (followed by appropriate therapy if needed) Increased risk of mild to moderate parasitic infections (mainly due to geohelminths) Screening for geohelminths before starting therapy in high-risk patients (migrants from endemic areas and residents of non-endemic areas with long-term stay in endemic areas), followed by specific therapy if needed Alternatively, empirical broad-spectrum antihelminthic drugs (albendazole plus ivermectin) for migrants from endemic areas Repeated screening for geohelminths during the course of therapy in patients at continuous high risk due to ongoing exposure (long-term residents in endemic areas) Markedly increased risk of infection due to <i>Serratia</i> spp.
Omalizumab	Minor	No	No	<ul style="list-style-type: none"> Increased risk of mild to moderate parasitic infections (mainly due to geohelminths) Screening for geohelminths before starting therapy in high-risk patients (migrants from endemic areas and residents of non-endemic areas with long-term stay in endemic areas), followed by specific therapy if needed Alternatively, empirical broad-spectrum antihelminthic drugs (albendazole plus ivermectin) for migrants from endemic areas Repeated screening for geohelminths during the course of therapy in patients at continuous high risk due to ongoing exposure (long-term residents in endemic areas) Markedly increased risk of infection due to <i>Serratia</i> spp.
Eculizumab	Major (only for	No to No	No	<ul style="list-style-type: none"> Markedly increased risk of infection due to <i>Serratia</i> spp.

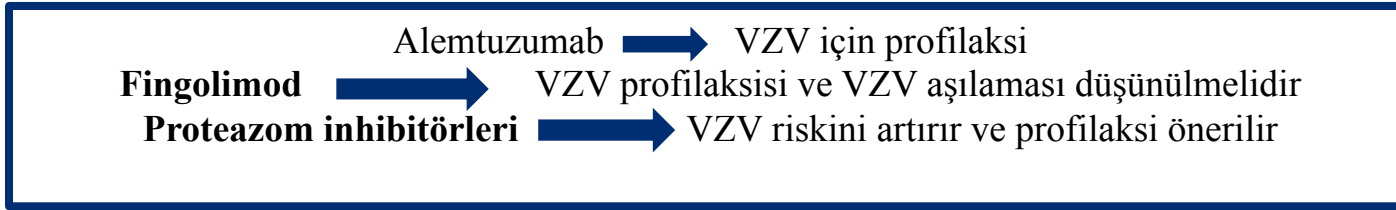
HHS Public Access
Author manuscript
Published in final edited form as:
Clin Microbiol Infect. 2019 June ; 24(6):e121. doi:10.1016/j.cmi.2019.04.008

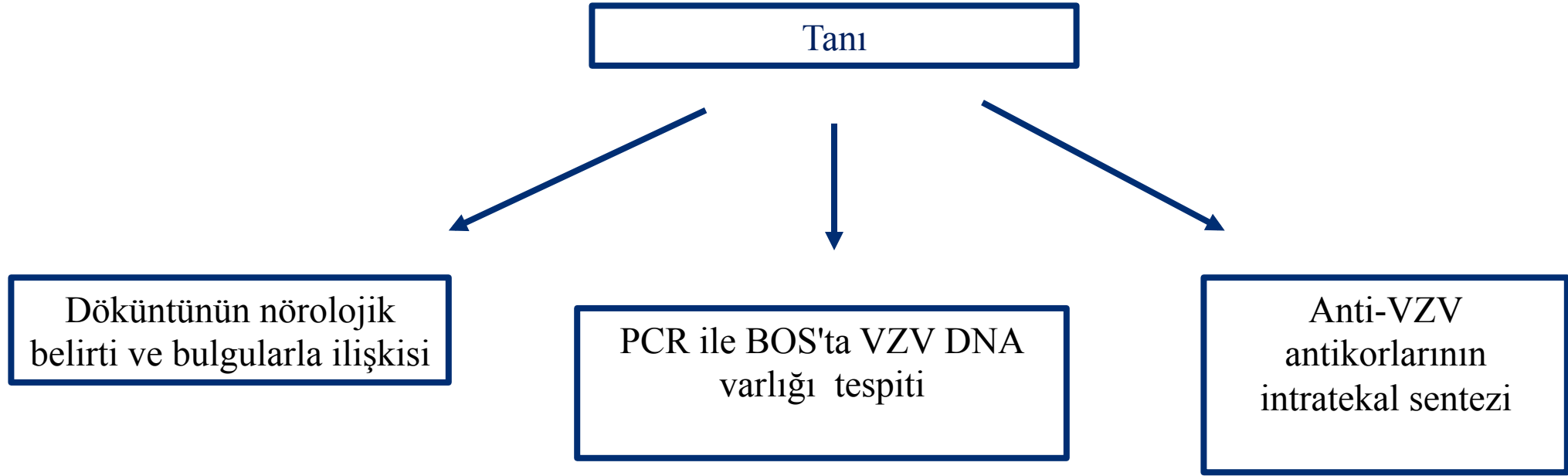
ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors)

Gil Roderman-Sid¹, Olivier Michielin², Carlos Corvea³, Camilo Rib⁴, José María Aguado^{5,6}, María Fernández-Ruiz^{5,6}, and Omer Menezi⁷

Agents	Increased risk of PCP	Anti-Pneumocystis prophylaxis	Increased risk of VZV or HSV infection	Vaccination	Other prophylaxis or recommendations
Ipilimumab, tremelimumab	Increased risk in patients developing t/As and receiving corticosteroids	Patients with t/As expected to receive 20 mg of prednisone daily (or equivalent) for ≥ 4 weeks	No	As per standard practice	Potential risk of IRIS with unmasking of latent (seroneg) infection (i.e., LTBI)
Nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab	Increased risk in patients developing t/As and receiving corticosteroids	Patients with t/As expected to receive 20 mg of prednisone daily (or equivalent) for ≥ 4 weeks	No	As per standard practice	Potential risk of IRIS with unmasking of latent (seroneg) infection (i.e., LTBI)
Alectinib	No increased risk observed (theoretical risk if persistent decrease of CD4 ⁺ T-cell counts)	No	No	As per standard practice	Monitor for CD4 ⁺ T-cells, with drug discontinuation if count < 200 cells/ μ L
Natalizumab, vedolizumab, elotuzumab	No	No	No	As per standard practice	<ul style="list-style-type: none"> Test for anti-JCV IgG antibodies before starting treatment with natalizumab Repeat every 6 months after the first year of treatment in JCV-seronegative patients and JCV-seropositive patients with an IgG antibody index ≥ 1.5 Consider discontinuing natalizumab therapy in patients at high risk of PML (positive anti-JCV serology with an IgG antibody index > 1.5, > 48 months of therapy) Early drug discontinuation and plasma exchange or immunoadsorption in case of natalizumab-induced PML
Fingolimod	No increased risk observed (theoretical risk if persistent decrease of CD4 ⁺ T-cell counts)	No increased risk observed (theoretical risk if persistent decrease of CD4 ⁺ T-cell counts)	No	<ul style="list-style-type: none"> Low attenuated varicella vaccination for VZV-seronegative patients without history of varicella (at least 1 month before starting therapy) HZ may be considered for VZV-seropositive patients aged ≥ 50 years 	Antiviral prophylaxis for herpesvirus with valacyclovir may be considered for selected patients with additional risk factors (i.e., prolonged high-dose corticosteroid therapy)
Bortezomib, carfilzomib, ixazomib	No	May be considered for selected MM patients with additional risk factors (i.e., prolonged high-dose corticosteroid therapy)	No	<ul style="list-style-type: none"> Low attenuated varicella vaccination for VZV-seronegative patients without history of varicella (at least 1 	Antiviral prophylaxis with valacyclovir for VZV-seropositive patients during induction therapy and

İmmünesupresif ilaçlar farklı enfeksiyon risklerini artırmakta
Her ilacın reaktivasyon riski açısından değerlendirilmesi gerekiyor





MSS enfeksiyonu için
Periferik anti-VZV antikor düzeylerinin tanısal faydalarına ilişkin herhangi bir çalışma olmamasına rağmen
Serum anti-VZV IgG ve IgM ölçülümü yapılabilir

Anti-VZV IgG
titrelerinde dört kat artış

Persistan virüs enfeksiyonu

Anti-VZV IgM pozitifliği

Primer enfeksiyon/
Reaktivasyon

Tedavi



Asiklovir iv 3*(10-15 mg/kg) 14 gün

Tedavinin ilk 5 günü 60mg prednizon ???

Hiperkoagülopatiden şüpheleneliyorsa antikoagülan tedavi



FDA tarafından onaylanan
2 tür aşı mevcuttur

2006

Canlı atenüe
Herpes zoster aşısı

VZV reaktivasyonunda %60 azalma

2017

Rekombinant subunit inaktive
Herpes zoster aşısı

VZV reaktivasyonunda %95'ten fazla
azalma

Genel olarak aşılar zoster ve PHN'yi önlemesine rağmen
VZV ile ilişkili diğer hastalıklar için etkinliği bilinmemektedir

SSS'nin VZV enfeksiyonları;
Meningit
Ensefalit
Vaskülopatiye
neden olabilir

Bu enfeksiyonların tümü döküntü olmadan ya da döküntüden aylar sonra saptanabilir
Tanı atlanabilir

Özellikle ileri yaş ve immünespresif tedavi alan hastalarda
VZV enfeksiyonu SSS hastalığı için ayırıcı tanılara dahil edilmeli
ve
Tanısal testler yapılmalıdır.

RESULTS





İLGİNİZ İÇİN TEŞEKKÜRLER...