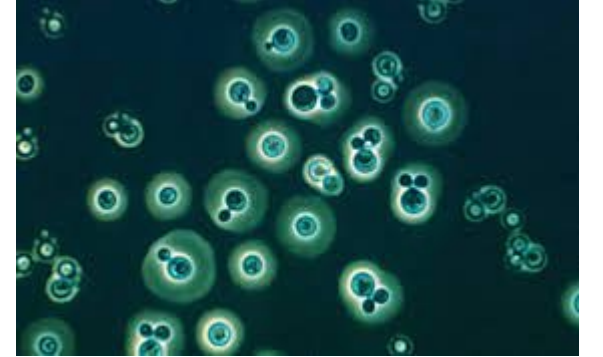


HIV ile ilişkili fungal enfeksiyonlar



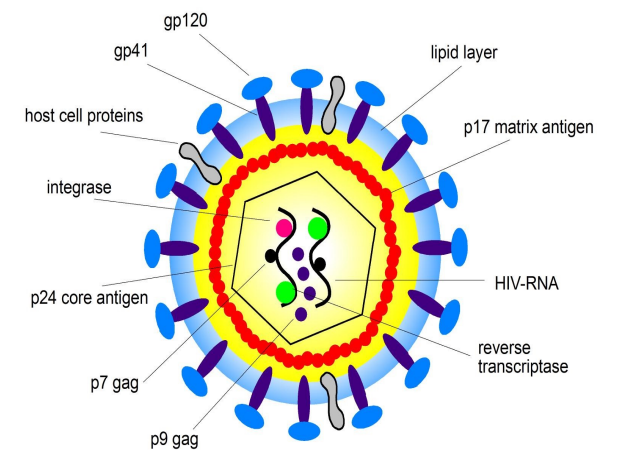
Dr Yasemin Akkoyunlu

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

HIV- Genel bilgiler

- Lentivirinae- Retrovirüs
- 1981 ABD, PCP ve Kaposi sarkom vakalarındaki artış sonrası saptandı
- 1983 ilk izolasyon
- 1985 serolojik testler
- 1986 HIV-2
- 1996 HAART
- Hedef hücre CD4 T lenfositleri



HIV epidemiyolojisi- 2020

- Tüm dünyada ¹
 - 37.7 milyon (30.2 – 45.1 milyon) HIV ile yaşayan birey
 - 1.5 milyon (1-2 milyon) yeni vaka
 - 680.000 (480.000- 1 milyon) mortalite
- Türkiye'de ²
 - 27.263 HIV ile yaşayan birey
 - 2865 yeni vaka
 - 37 mortalite

¹https://www.unaids.org/en/resources/documents/2021/2021_unaids_data

²<https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/bulasici-hastaliklar/hiv-aids/hiv-aids-liste/hiv-aids-istatislik.html>

HIV ile ilişkili fungal enfeksiyonlar

- *Pneumocystis jirovecii(carinii)* pnömonisi (PCP)
- **Kriptokokkoz**
- Kandidiyaz
- Histoplazmoz
- Koksidioidomikoz
- Aspergilloz
- Parakoksidioidomikoz
- Talaromikoz

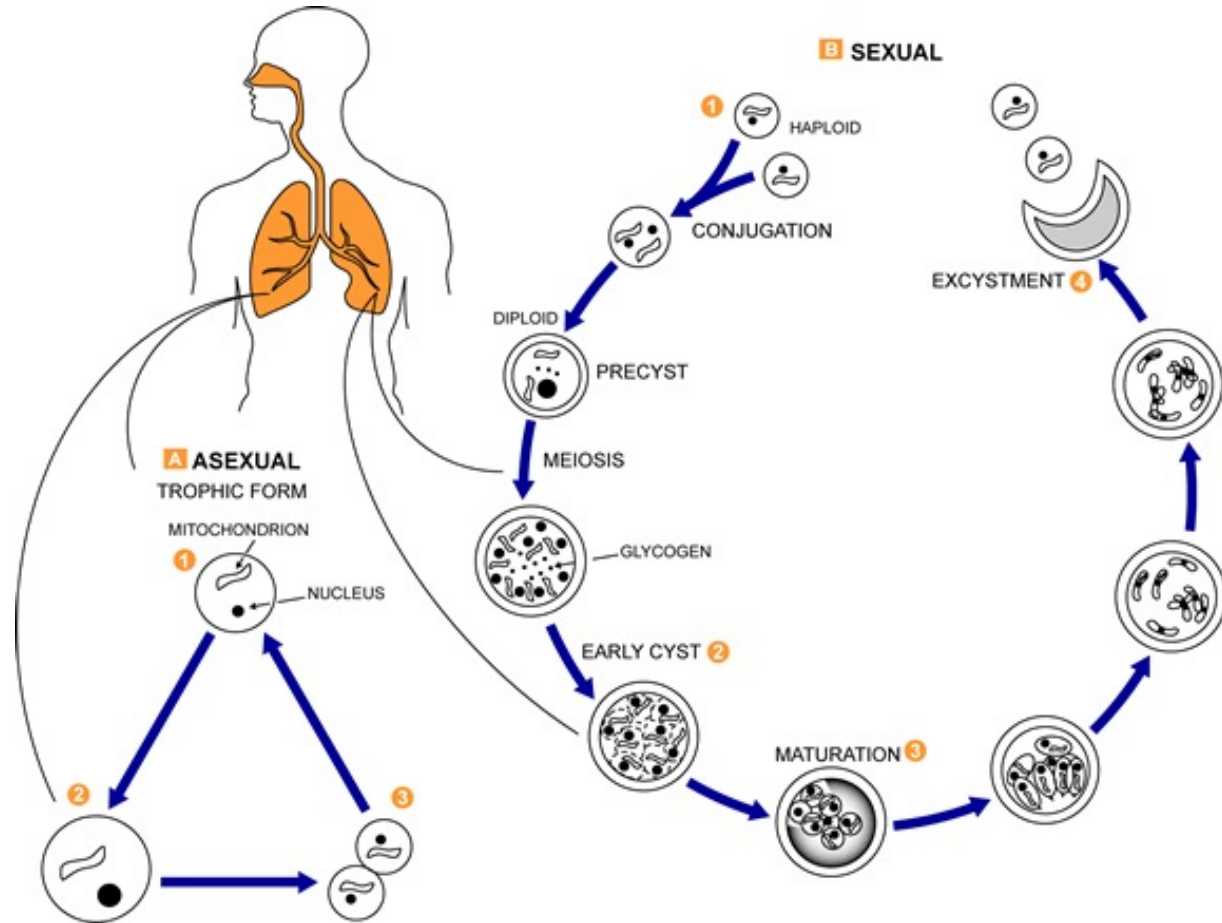
Pneumocystis jirovecii(*carinii*) pnömonisi (PCP)

- *P. carinii* ratlarda, *P. jirovecii* ise insanlarda infeksiyon etkeni
- Havayolu ile bulaş
- Sağlıklı 2-4 yaş çocukların 2/3'ünde *P. jirovecii* antikoru saptanmış¹
- HIV ile ilişkili mortalitenin en önemli nedeni
- PCP profilaksisi ve ART öncesi AIDS hastalarının % 70-80'inde görülüyordu
- Yeni insidans <1 vaka 100 kişi-yıl²
- İnterstisyel pnömoni
- Extrapulmoner tutulum nadir ancak herhangi bir organı tutabilir

¹ Pifer LL, Hughes WT, Stagno S, Woods D. *Pneumocystis carinii* infection: evidence for high prevalence in normal and immunosuppressed children. *Pediatrics*. 1978;61(1):35-41.
at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/400818>.

²Buchacz K, Lau B, Jing Y, et al. Incidence of AIDS-defining opportunistic infections in a multicohort analysis of HIV-infected persons in the United States and Canada, 2000-2010. *J Infect Dis*. 2016;214(6):862-872.
Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27559122>.

Pneumocystis jirovecii yaşam siklusu



3 morfolojik formda

- Trofik
- Prekist (Sporozoit)
- Kist

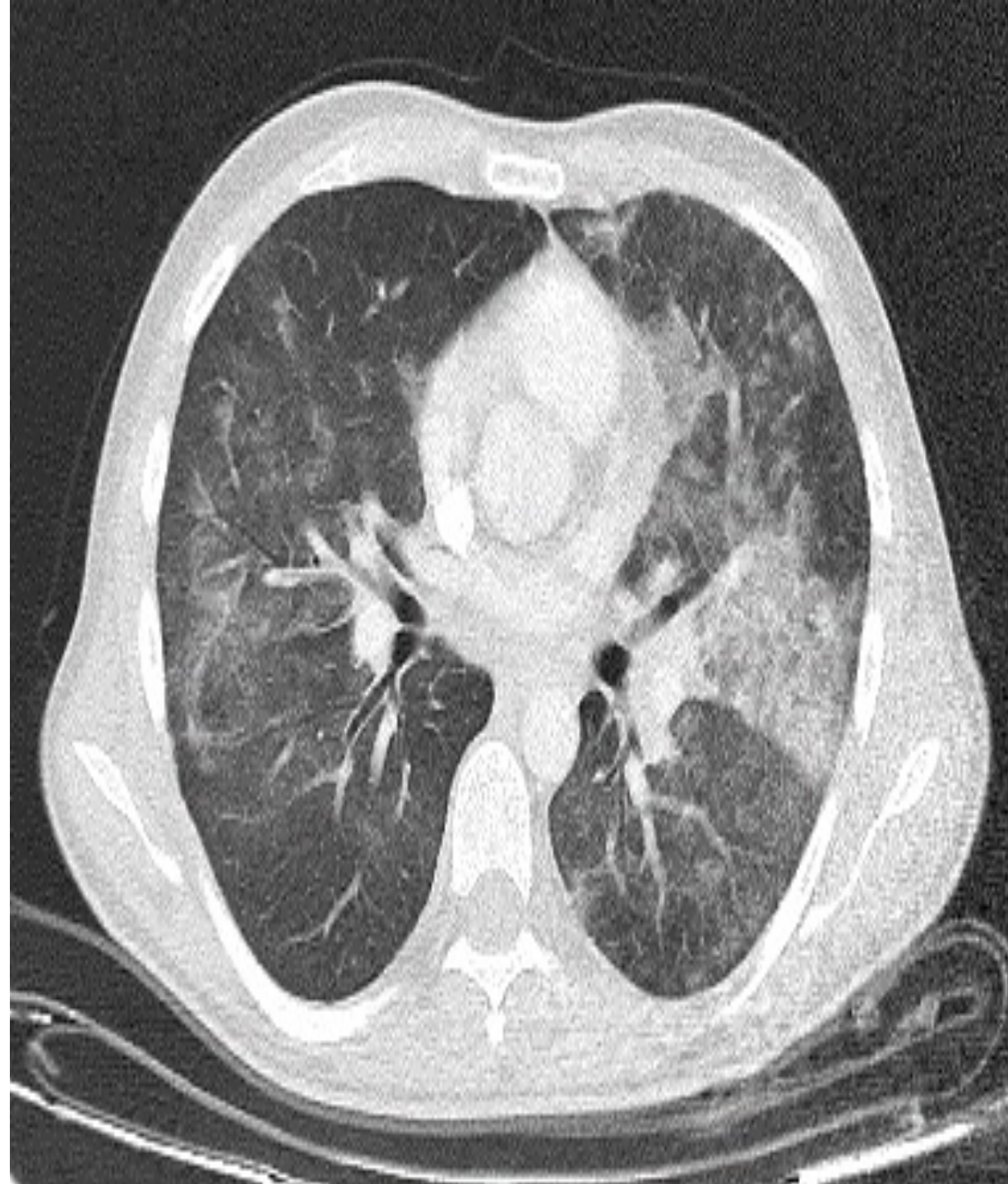
PCP risk faktörleri

- **CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm³**
- CD4 T lenfosit oranı < 14 %
- Geçirilmiş PCP öyküsü
- Ağızda mantar enfeksiyonu öyküsü
- Yüksek HIV RNA düzeyi
- Rekürren bakteriyel pnömoni
- İstemsiz kilo kaybı

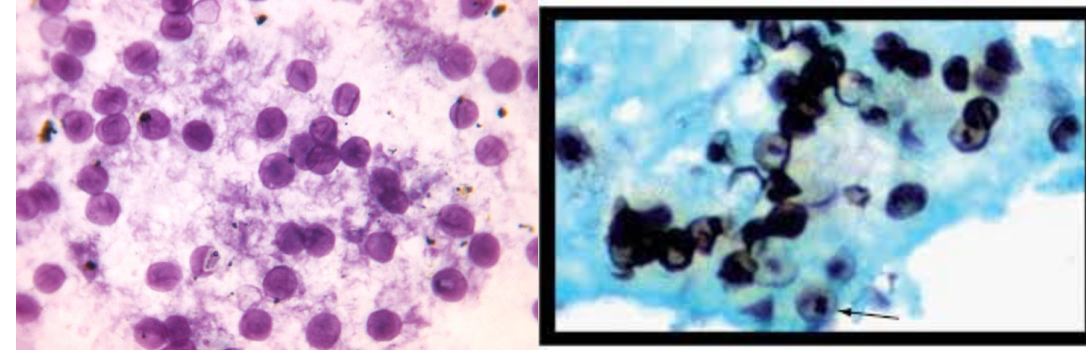
PCP Klinik-Lab

- Subakut başlangıçlı progresif dispne, ateş, nonproduktif öksürük
- Takipne veya taşikardi saptanabilir
- FM bulgusu olmayabilir veya nadiren ral duyulabilir
- **Akciğer difüzyon kapasitesinde düşme**
- **Hipoksemi** en önemli karakteristik lab bulgu
- Radyolojisinde kelebek şeklinde, diffüz, bilateral, simetrik, interstisyel ve asiner buzlu cam infiltrasyonlar
- Spontan pneumothorax
- Kavitasyon ve plevral efüzyon alternatif tanıları destekler
- İnce kesit- Akciğer BT: negatif prediktif değeri yüksek¹

¹ Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, al. e. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS Patients. *Eur Radiol.* 2003;13(??):1179-1184.



PCP Tanı



- Balgam/BAL/dokuda histopatolojik olarak etkenin gösterilmesi
 - Grocott-Gomori metenamin gümüş, kristal viyole, toluidin mavisi, direk immünofloresan boyama
- Balgam/BAL/doku/ağız çalkantı suyu PCR ile etkenin gösterilmesi
 - Kantitasyon imkanı¹
- 1,3 β -D-glukan
 - Spesifitesi düşük²
- Serum LDH düzeyi
 - Özgüllüğü düşük olmakla birlikte, PCP'li hastaların % 90'ında yüksek
 - Tedavi alan hastada LDH düzeyinin yükselmesi kötü prognostik faktör

¹ Larsen HH, Huang L, Kovacs JA, et al. A prospective, blinded study of quantitative touch-down polymerase chain reaction using oral-wash samples for diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* in HIV-infected patients. *J Infect Dis.* 2004;189(9):1679-1683. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15116305>.

² Li WJ, Guo YL, Liu TJ, Wang K, Kong JL. Diagnosis of *Pneumocystis pneumonia* using serum (1-3)-beta-D-Glucan: a bivariate meta-analysis and systematic review. *J Thorac Dis.* 2015;7(12):2214-2225. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26793343>.

PCP Tedavi

- **Tercih edilen -21 gün**
 - **Trimetoprim 15 mg/kg / sulfametoksazol 75-100 mg/kg (TMP-SMX)**
- Alternatif - 21 gün
 - Trimetoprim 15 mg/kg + dapson 100 mg/kg
 - Trimetoprim 15 mg/kg + klindamisin 3x600 mg
 - Klindamisin 3x600 mg + primakin
 - Pentamidin 4 mg/kg/gün

*Başvuru $pO_2 \leq 70$ mmHg ise prednizolon 80 mg/gün eklenerek azaltılarak 21 gün boyunca verilmeli!

PCP primer profilaksi önerilen kişiler

- CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm³
- Orofaringeal kandidiyaz saptananlar
- CD4 T lenfosit yüzdesi $< \%14$ olanlar
- CD4 T lenfosit sayısı 200-250 hücre/mm³ olup , CD4 T lenfosit takibi 3 ay süre ile yapılamayacak olanlar

PCP Kemoprofilaksi

- CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm³
- ART başlandıktan sonra en az 3 ay süreyle 2 ölçümde CD4 T lenfosit sayısı >200 hücre/mm³ ise kesilebilir
- PCP tedavisi bittikten sonra sekonder profilaksi
- CD4 T lenfosit sayısı ≥ 200 hücre/mm³ iken PCP gelişirse profilaksi ömür boyu

PCP Kemoprofilaksi

1. Seçenek TMP-SMX tb 1/2x1 PO
2. Seçenek
 1. TMP-SMX tb haftada 3 kez
 2. Dapson 1x100 mg PO / 2x50 mg PO
 3. Dapson 1x50 mg PO + primetamin 50 mg/hafta + lökoverin 25 mg/hafta
 4. Dapson 1x200mg/hafta + primetamin 75 mg/hafta + lökoverin 25 mg/hafta
 5. Aerosolize pentamidin 300 mg/ay
 6. Atovakon 1500 mg/gün PO
3. Seçenek Atovakon 1500 mg/gün PO+ primetamin 25 mg/hafta + lökoverin 10 mg/gün

İmmun rekonstitüsyon sendromu (IRIS)

- ART başlandıktan sonra görülen paradoksik klinik kötüleşme
- CD4 T lenfosit artışına bağlı aşırı immün yanıt
- ART sonrası haftalar içinde görülebilir (genellikle 1 ay)
 - Ateş
 - Semptomlarda alevlenme
 - Görüntüleme bulgularında ilerleme
- Tedavide steroid ve nonsteroidler
- En sık dissemine kriptokokkoz sonrası

Kriptokokkoz

- HIV ilişkili kriptokokkal hastalıkta en sık etken ***Cryptococcus neoformans***
- *Cryptococcus gattii*-Avusturalya ve subtropik bölge
- ART öncesi HIV vakalarının % 5-8'inde dissemine kriptokokkoz görülmekte idi¹
- 280.000 vaka/yıl tüm dünyada ve AIDS ilişkili ölümlerin % 15'inin nedeni²
- Vakaların % 90'ı **CD4 T lenfosit sayısı < 100 hücre/mm³**
- HIV ile yaşayan bireylerde kriptokokkoz genellikle disseminedir

¹Aberg J, WG. P. Cryptococcosis. In: Secondary Aberg J, WG. P, ed^eds. Subsidiary Aberg J, WG. P, trans. Secondary Cryptococcosis. Vol. ed. New York, NY: Churcill Livingstone; 2002:498-510.

²Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(8):873-881. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28483415>.

Kriptokokkoz- SSS

- SSS enfeksiyonu en sık tutulum yeri ve en sık mortalite nedeni
- Subakut menenjit/meningoensefalit (1-120 gün, ort 2 hafta)
- Başağrısı, ateş, hafıza kaybı, letarji, kranial sinir tutulumları, konvülsiyon, koma vb
- Menenjit olgularının yarısında oküler felçler ve papilödem görülebilir
- Koroidit, endoftalmit gelişebilir
- KIBAS'a bağlı görme kaybı gelişebilir

Kriptokokkoz-Pulmoner

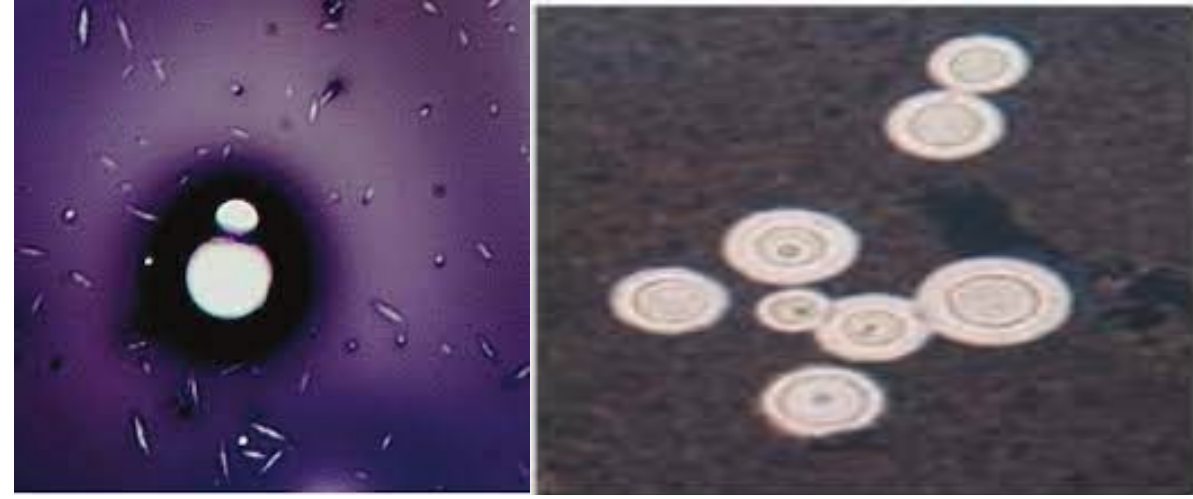
- Akciğerler ikinci sıklıkla tutulur
- Asemptomatik ----- Solunum yetmezliği
- Öksürük+ dispne ile seyreden lobar pnömoni
- Nonspesifik bulgular olduğu için tanı gecikebilir
- PCP'yi taklit edebilir

Kriptokokkoz- Cilt

- Cilt tutulumu hematojen yayılım ile sekonder olarak gelişir
- Menenjitli olguların % 5'inde görülebilir
- En sık papül, ortası ülserleşmekte olan makülopapül şeklinde
- Ayırıcı tanı:
 - molluscum contagiosum
 - bazal hücreli karsinom
 - akne vulgaris



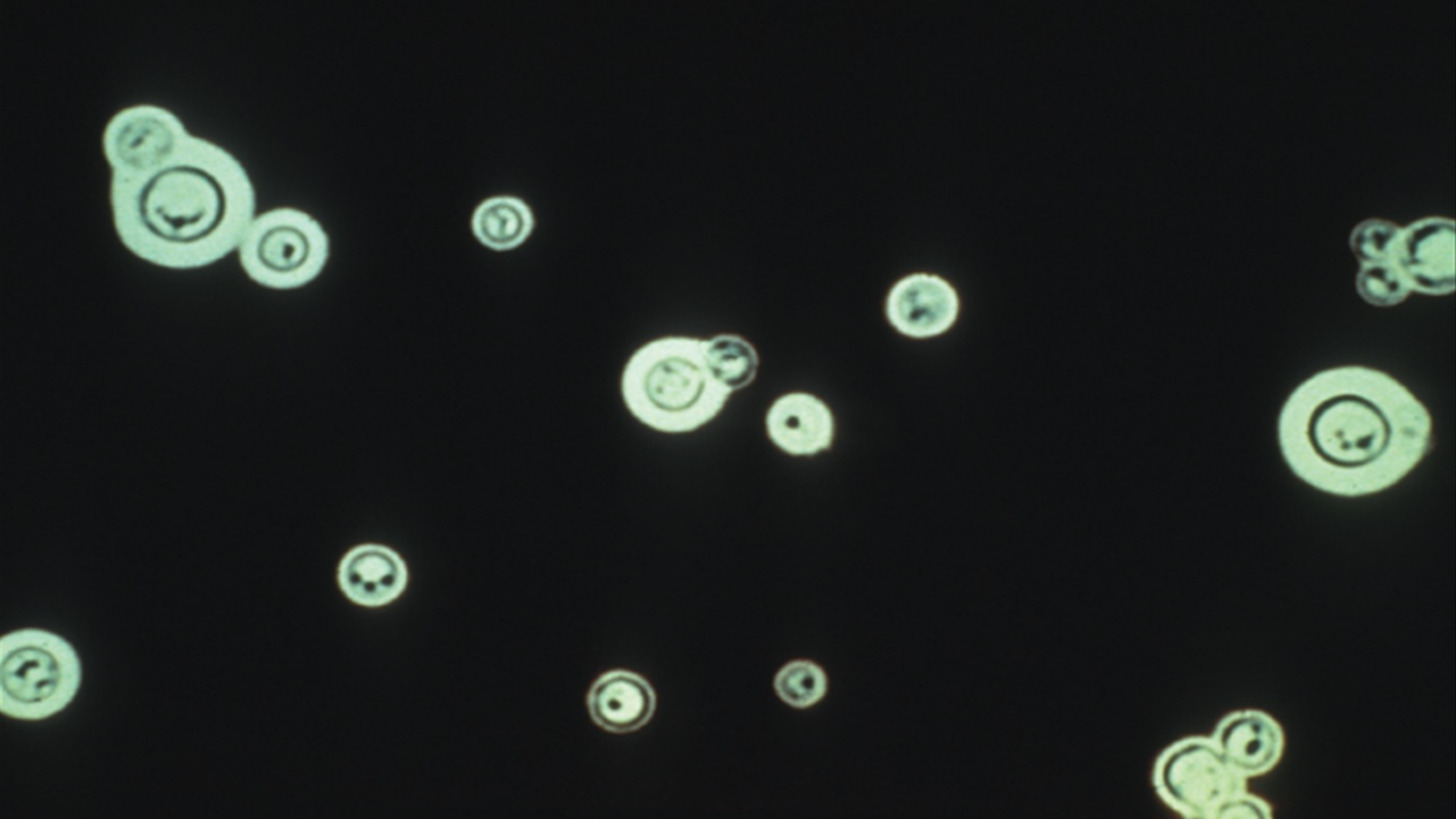
Kriptokokkoz-Tanı

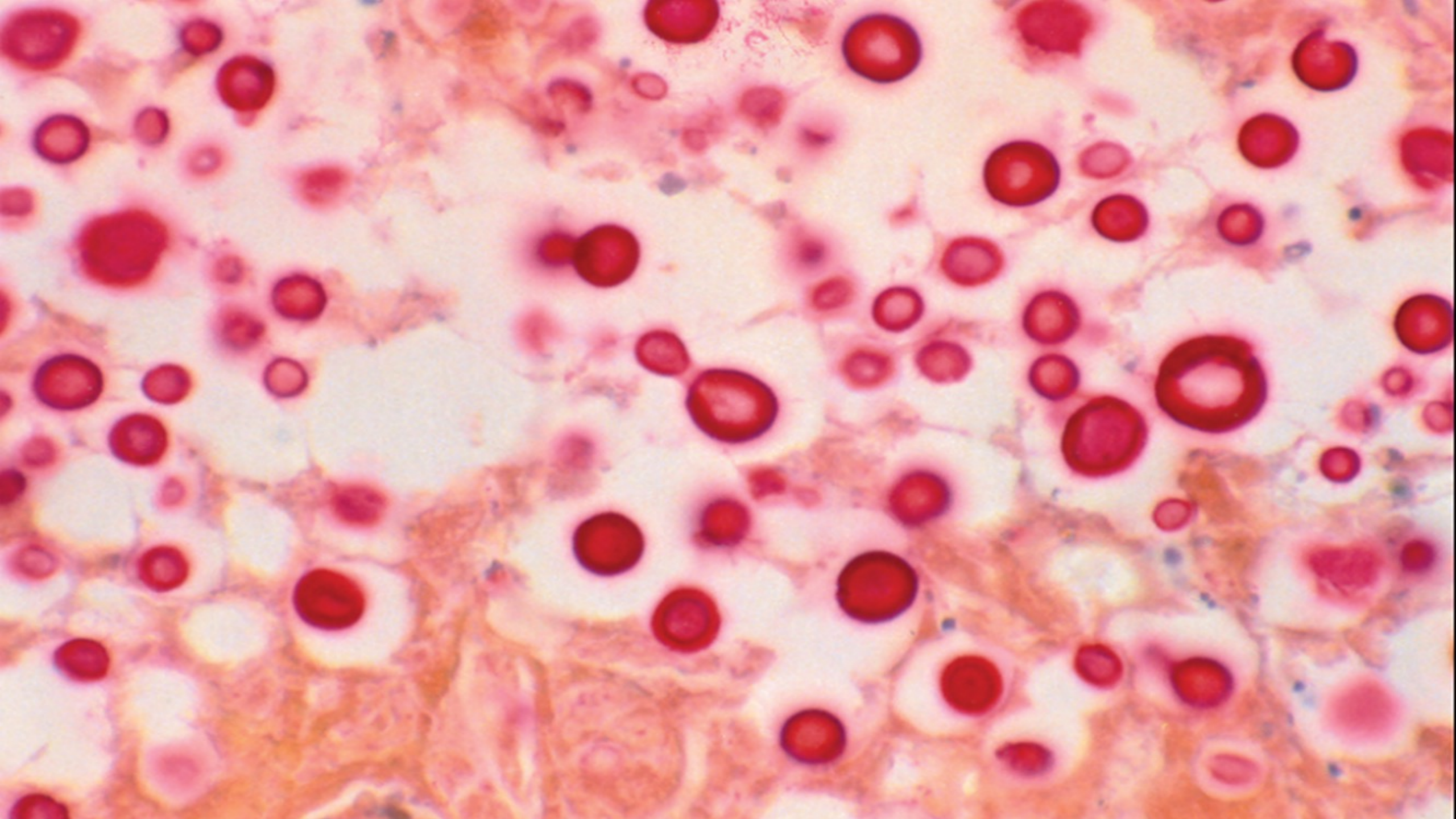


- BOS bulguları
 - Hafif artmış protein düzeyi, düşük-normal glukoz, lenfosit hakimiyetinde değişken pleositoz
- Kesin tanı kültür-SDA
 - Kanda %50, BOS % 80 pozitif
- Çini mürekkebi/nigrosin ile menenjit vakalarının % 90'ında tanı konulabilir
 - Siyah zeminde kapsülün boyayı almaması nedeniyle beyaz tomurcuklanmış maya hücreleri
- Antijen testi
 - Serum veya BOS'ta lateks agg/enzim immunoassay yöntemleri ile
 - SSS tutulumu olan immünsüprese olgularda önerilmekte¹
- PCR
 - Düşük mikroorganizma varlığında yalancı negatiflik! Eş zamanlı antijen testi önerilir²

¹Ssebambulidde K, Bangdiwala AS, Kwizera R, et al. Symptomatic Cryptococcal Antigenemia Presenting as Early Cryptococcal Meningitis With Negative Cerebral Spinal Fluid Analysis. *Clin Infect Dis*. 2019;68(12):2094-2098. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30256903>.

²O'Halloran JA, Franklin A, Lainhart W, Burnham CA, Powderly W, Dubberke E. Pitfalls Associated With the Use of Molecular Diagnostic Panels in the Diagnosis of Cryptococcal Meningitis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(4):ofx242. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29255738/>





Dissemine Kriptokokkoz Tedavi

İndüksiyon Tedavisi (2 hafta)	<ol style="list-style-type: none">1. Amfoterisin deoksikolat 0.7-1 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün2. Lipozomal Amfoterisin B 3-4 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün3. Amfoterisin B lipid kompleks 5 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün
Konsolidasyon tedavisi (4-6 hafta)	<ol style="list-style-type: none">1. Vorikonazol 200-400 mg 2x1 PO2. Posokonazol 200 mg 4x1 PO3. Flukanazol 800-1200 mg /gün PO
Baskılama tedavisi (>1 yıl)	<ol style="list-style-type: none">1. Flukanazol 200 mg/gün PO2. Itrakonazol 400 mg/gün PO3. Amfoterisin deoksikolat 1 mg/kg/hafta IV

Kriptokokkoz Tedavi

- SSS dışı ekstrapulmoner / diffüz pulmoner kriptokokkoz SSS enfeksiyonu gibi tedavi edilmelidir (BIII)¹
- Hafif-orta SSS dışı ekstrapulmoner/ Fokal pulmoner kriptokokkoz / Asemptomatik kriptokokkal antijenemi (LFA ile CrAg <1:320) etkili ART ile birlikte flukonazol 400-800 mg/gün 10 hafta + 200 mg/gün toplam 6 ay önerilmektedir (BIII)¹
- Serum CrAg LFA ile $\geq 1:640$ (EIA/latex agg ile $>1:160$) ise SSS enfeksiyonu gibi tedavi edilmelidir (BIII)¹
- ART'nin antifungal tedaviden en az 4 hafta sonra başlanması önerilir

¹ Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2000;30(4):710-718. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10770733.

Kandidiyaz



- En sık *C. albicans*
- CD4 T lenfosit sayısı < 200 hücre/mm³
- **Orofarengeal**
- Özefageal
- Vulvovaginal
- **Tanı:** Kültür, histopatoloji
- **Profilaksi** önerilmiyor
- **Tedavi**
 - Hafif orofarengeal kandidiyaz: Nistatin
 - Orta-ağır orofarengeal kandidiyaz: Flukonazol 200 mg yükleme, 100-200 mg/gün idame 7-14 gün
 - Flukonazol 150-400 mg/gün veya itrakonazol 200 mg/gün
 - Dirençli olgularda vorikonazol, posakonazol, ekinokandin ve Amfoterisin B
- <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/candidiasis-mucocutaneous>

Histoplazmoz

- *Histoplasma capsulatum*
- ABD ve Güney Amerika'da endemik
- Endemik bölgelerde HIV ile yaşayan bireylerde insidans % 5¹
- CD4 T lenfosit sayısı < 150 hücre/mm³
- Mikrokonidyaların inhalasyonu ile
- İzole akciğer enfeksiyonu
- Ağır immunsupresyonda yaygın hastalık

¹Wheat LJ, Connolly-Stringfield PA, Baker RL, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immune deficiency syndrome: clinical findings, diagnosis and treatment, and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1990;69(6):361-374. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2233233>.

Histoplazmoz- Klinik

- En sık bulgular ateş, halsizlik, kilo kaybı, hepatosplenomegali
- %50'sinde öksürük, göğüs ağrısı ve dispne
- SSS histoplazmozunu
 - Ateş, baş ağrısı, nöbet, fokal nörolojik bulgular
- Gastrointestinal sistem histoplazmozunu
 - İshal, ateş, karın ağrısı

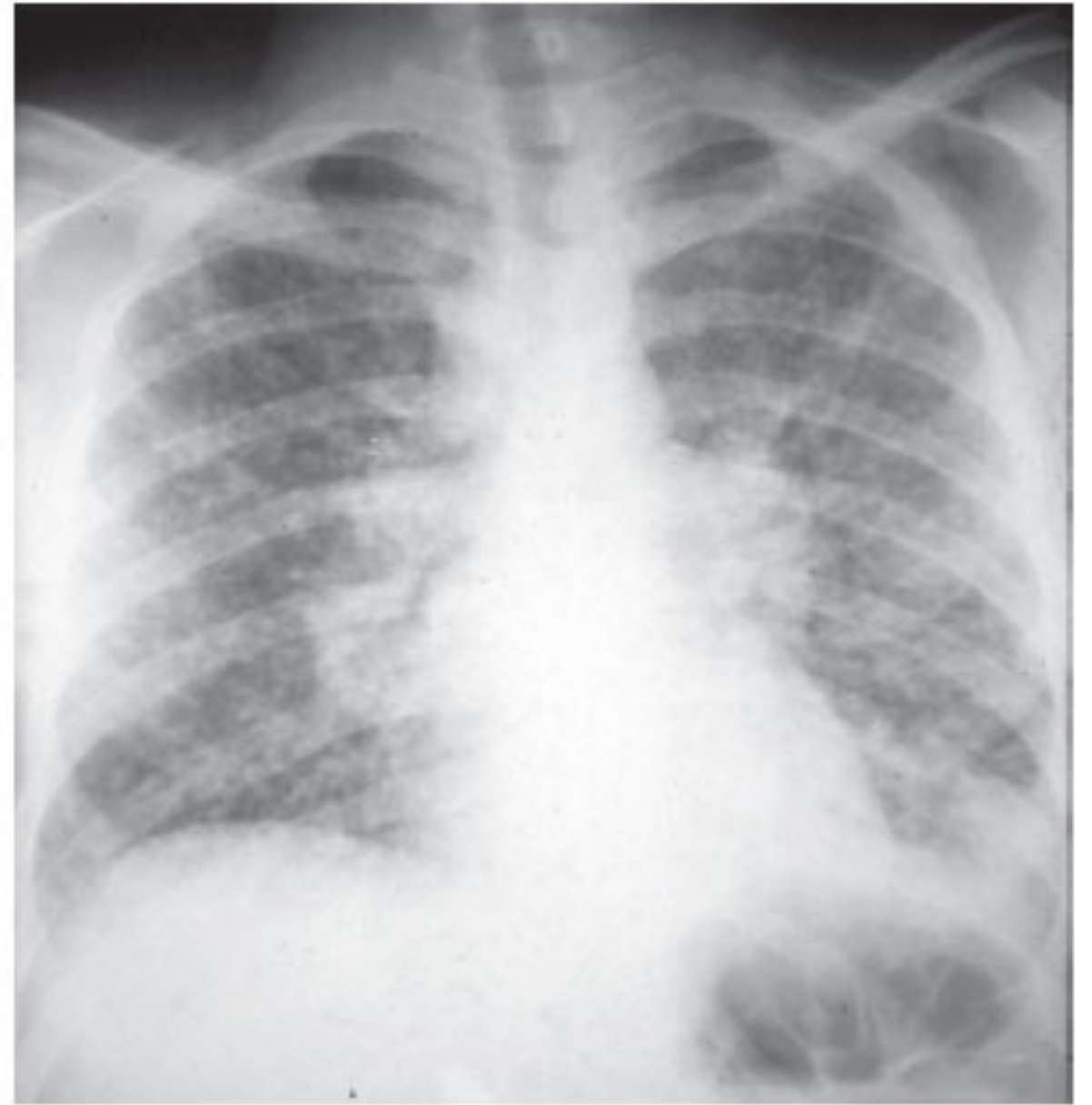
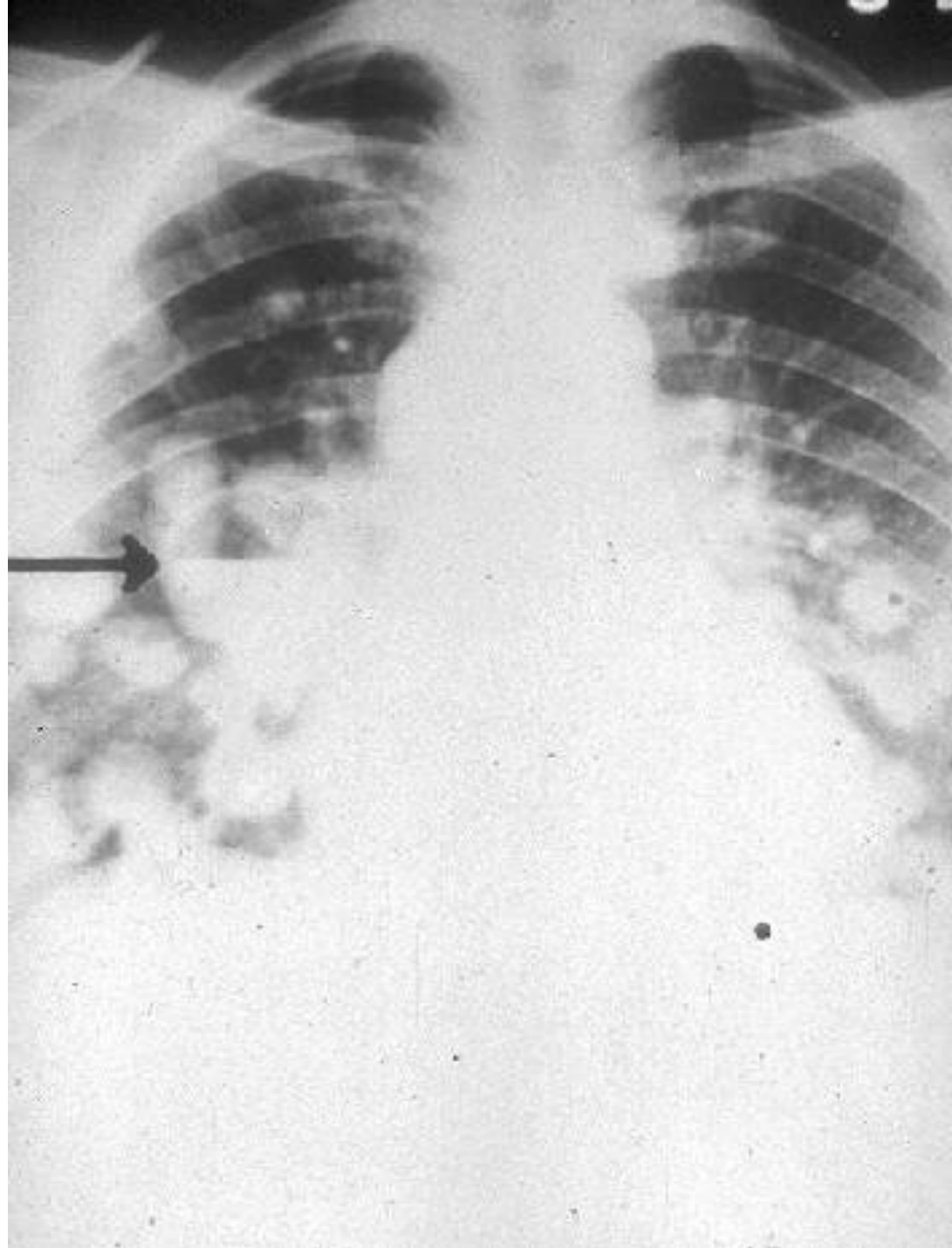
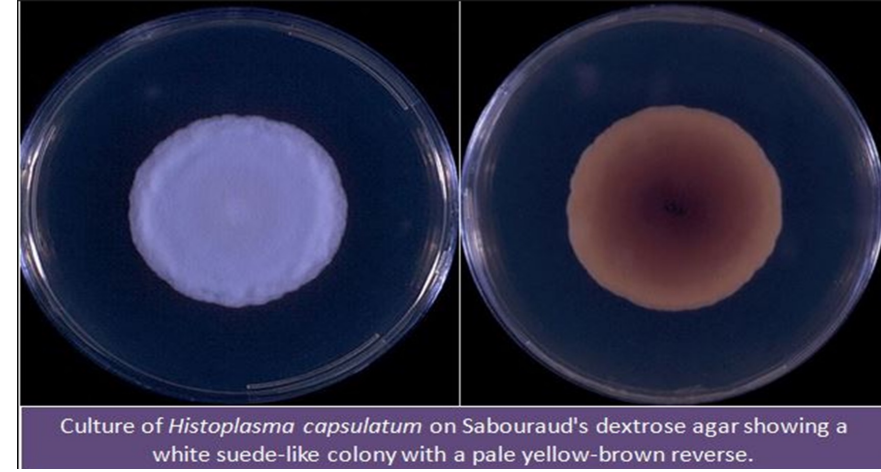
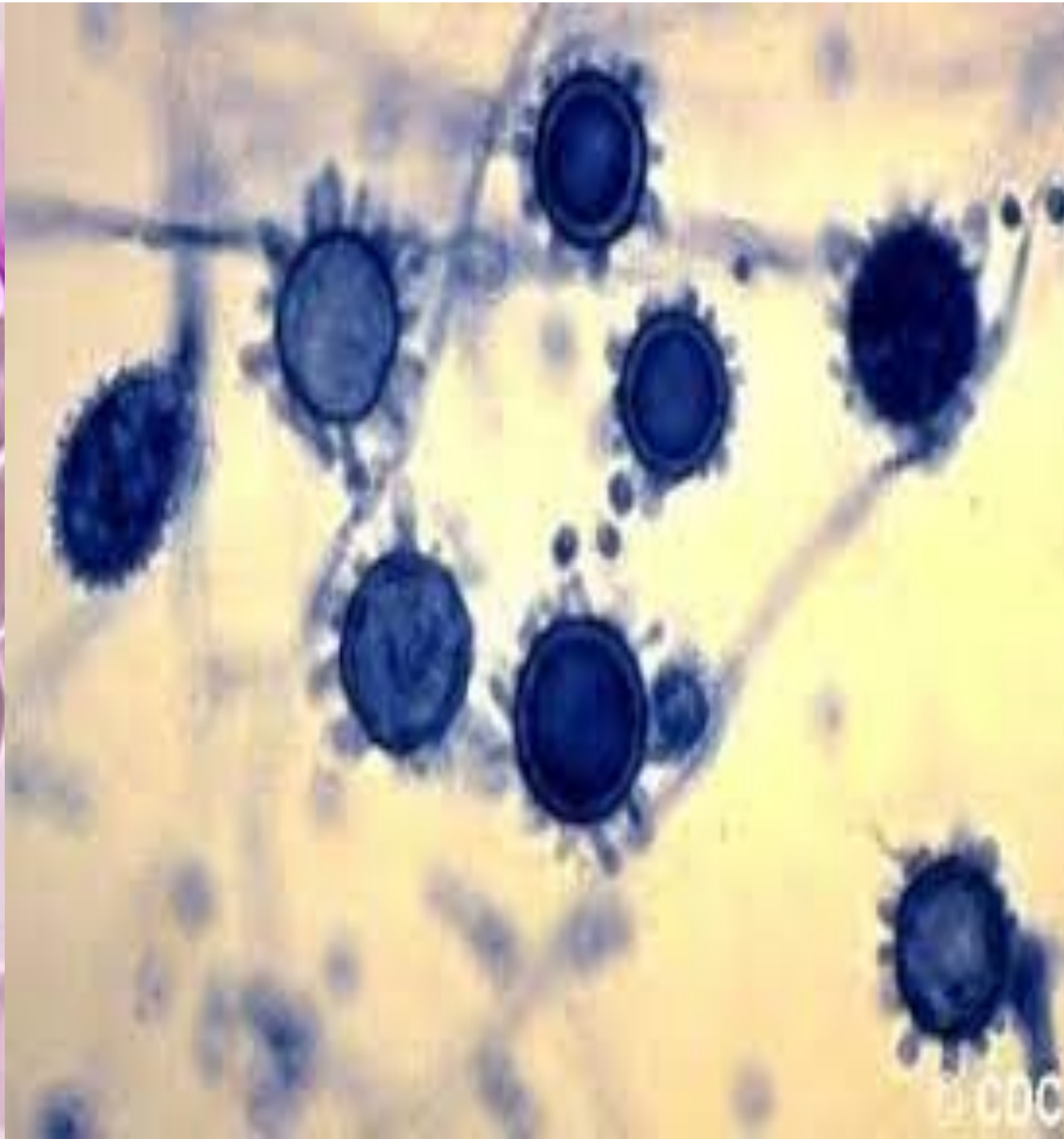
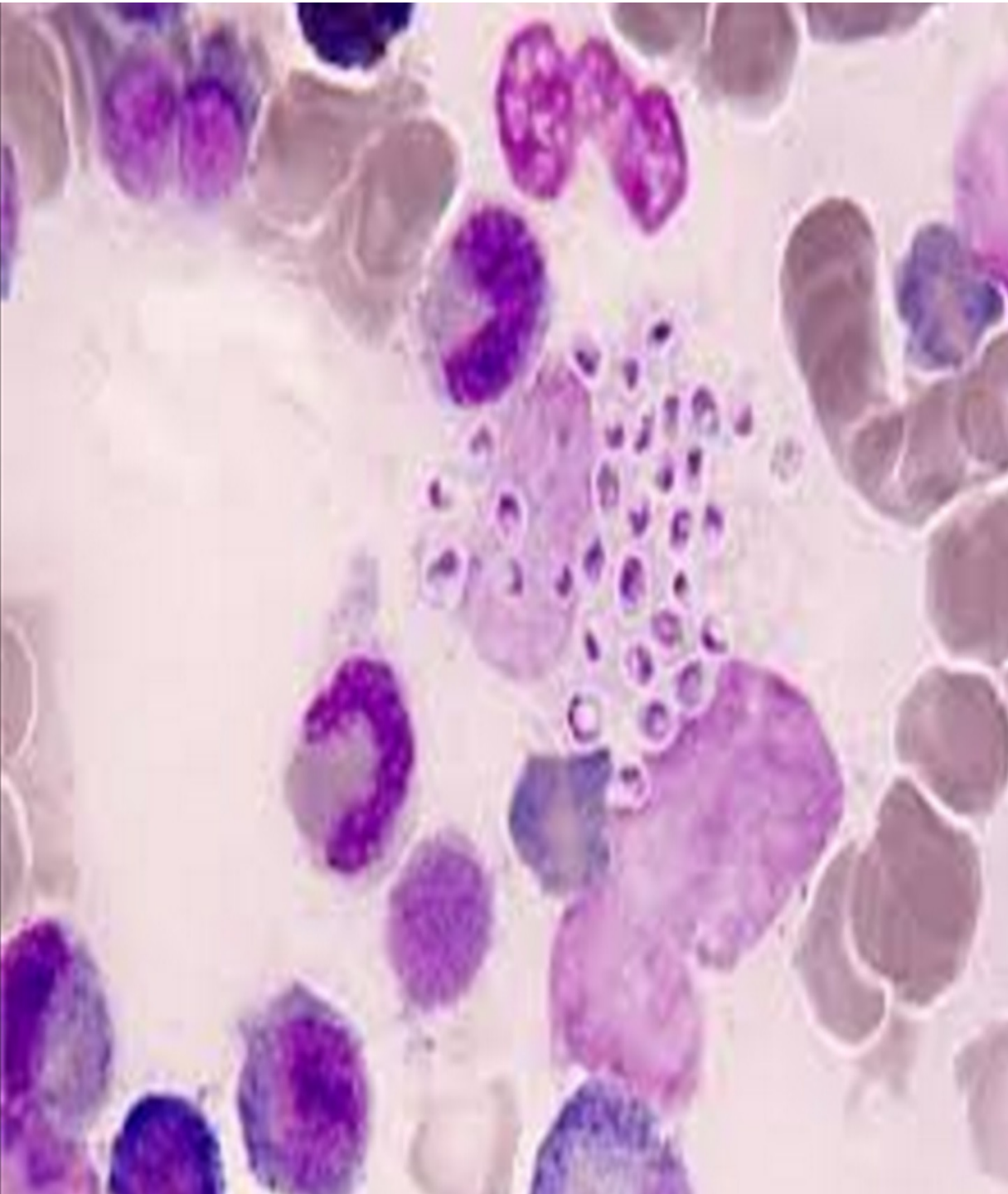


Figure 1 - Anteroposterior chest X-ray showing diffuse micronodular infiltrate with bilateral and right paratracheal hilar lymph node enlargement.⁽¹⁾

Histoplazmoz- Tanı

- Histoplasma antijen testi
 - Kan/ idrar/ BAL
- Kültür
 - Kan/ kemik iliği / BAL haftalar içerisinde miçelyal formda ürer
- Giemsa/ GMS/ PAS ile boyama
 - Makrofajlar içerisinde küçük oval maya formları
- Histoplasma antikor testi
 - Kompleman fiksasyon/immün difüzyon





Histoplazmoz

Tedavi

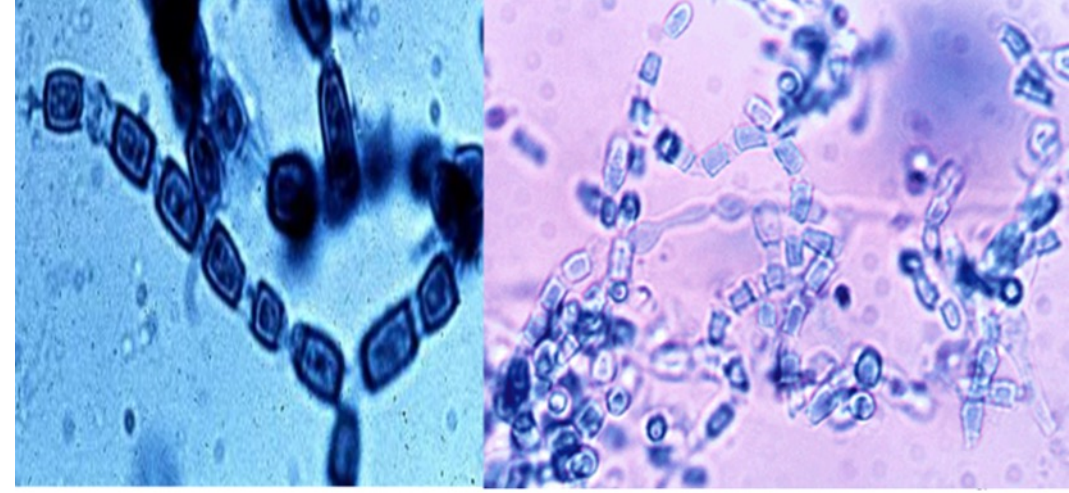
- Dissemine hastalık durumunda Lipozomal Amfoterisin B ≥ 2 hafta, takiben itrakonazol 3x 200 mg 3 gün, takiben 2x200 mg ≥ 12 ay
- Hafif vakalarda itrakonazol 3x200 mg 3 gün, takiben 2x200 mg ≥ 12 ay

Profilaksi

- CD4 T lenfosit sayısı < 150 hücre/mm³ + endemik bölgede yaşamak
- İtrakonazol 200 mg/gün

Koksidiyoidomikoz

- *Coccidioides immitis*, *C. posadasii*
- ABD ve Güney Amerika'da endemik
- CD4 T lenfosit sayısı < 250 hücre/mm³
- Fokal pnömoni
- Diffüz pnömoni
- Ekstrapulmoner tutulum(menenjit, osteoartiküler vb)
- Lokalize bulgu olmaksızın pozitif koksidiyoidal seroloji



Koksidiyoidomikoz



Tanı

- Seroloji
 - İdrar/ serum antijen testi
 - Antikorlar birkaç hafta içerisinde gelişir
- Boyama
 - **sferül** görülmesi tanısal, eksudalar önce %10-20 KOH ve kalkoflor beyazı ile; dokular ise HE, GMS veya PAS ile boyanmalı
- Kültür
 - 3-7 günde kanlı agarda üreyebilir

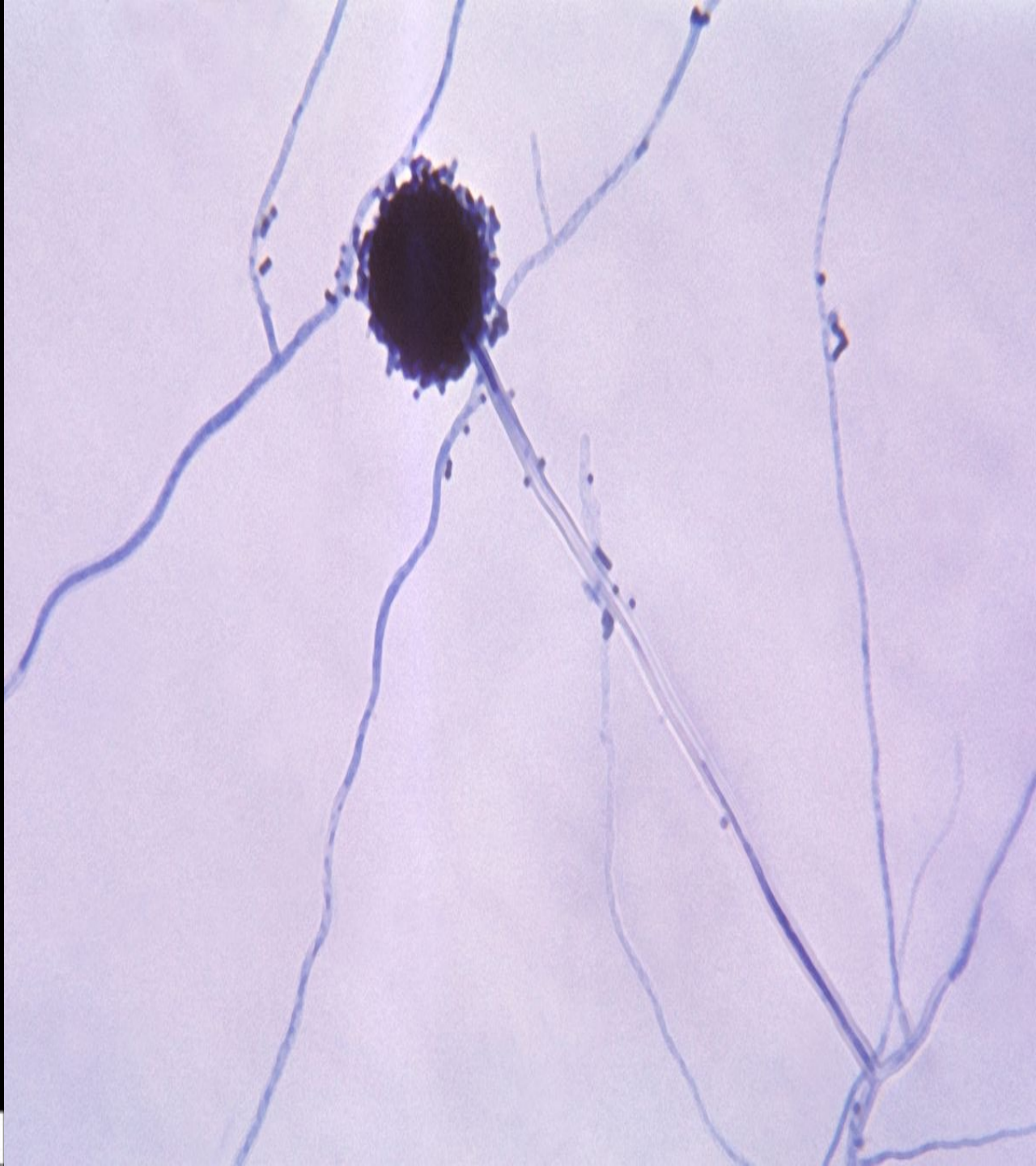
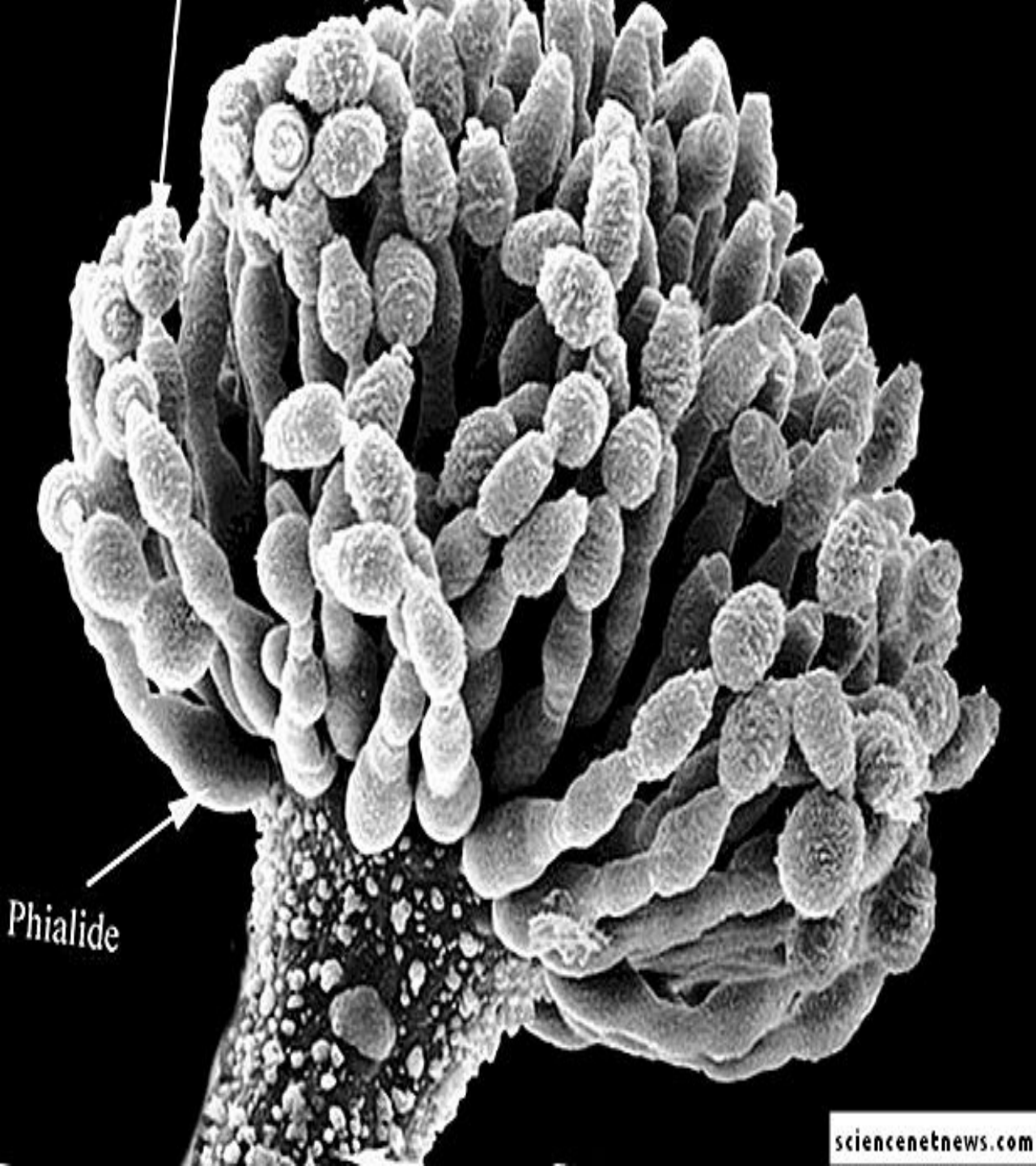
PCR

Tedavi

- Ağır hastalık: Amfoterisin B + flukonazol \geq 12 ay
- Hafif- orta hastalık: Triazololler (Flukonazol/ İtrakonazol) \geq 3-6 ay

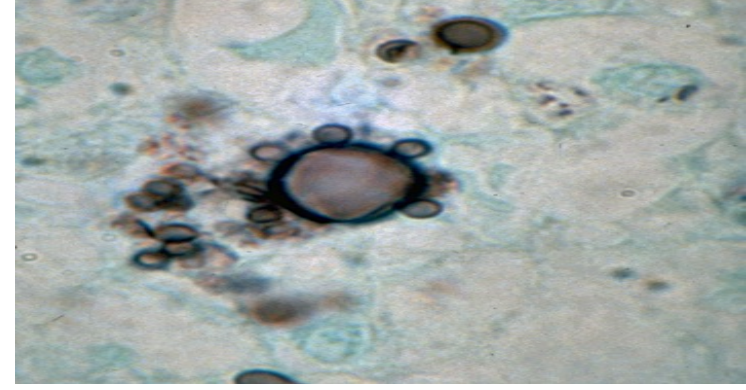
Aspergilloz

- CD4 T lenfosit sayısı < 50 hücre/mm³
- Kotrimaksazol /zidovudin kullanımına bağlı nötropeni
- Steroid kullanımı
- Trakeobronşiyal aspergilloz /invaziv parankimal aspergilloz
- Tanı: doku invazyonunun gösterilmesi
- Serum galaktomannan duyarlılığı düşük
- Yüksek çözünürlüklü BT: çevresinde halo bulunan nodüler lezyonlar
- **Tedavi**
 - HIV negatif bireylerle aynı





Parakoksidioidomikoz



- *Paracoccidioides brasiliensis* complex, *Paracoccidioides lutzii*
- Meksika, Orta-güney Amerika
- Kırsal kesimde yaşayan immünpresyonu olmayan işçiler
- Sıklıkla asemptomatik pulmoner infeksiyon
- Mukoza, cilt, lenf nodları, adrenaller, SSS
- HIV ile yaşayan bireylerde kronik dissemine form, mortalite daha yüksek
- **Tanı**
 - Boyama (KOH, Kalkoflor), kültür, seroloji, patoloji(PAS, metenamin gümüş)
- **Tedavi**
 - Amfoterisin B, azoller (itrakonazol, posakonazol, flukonazol vb)

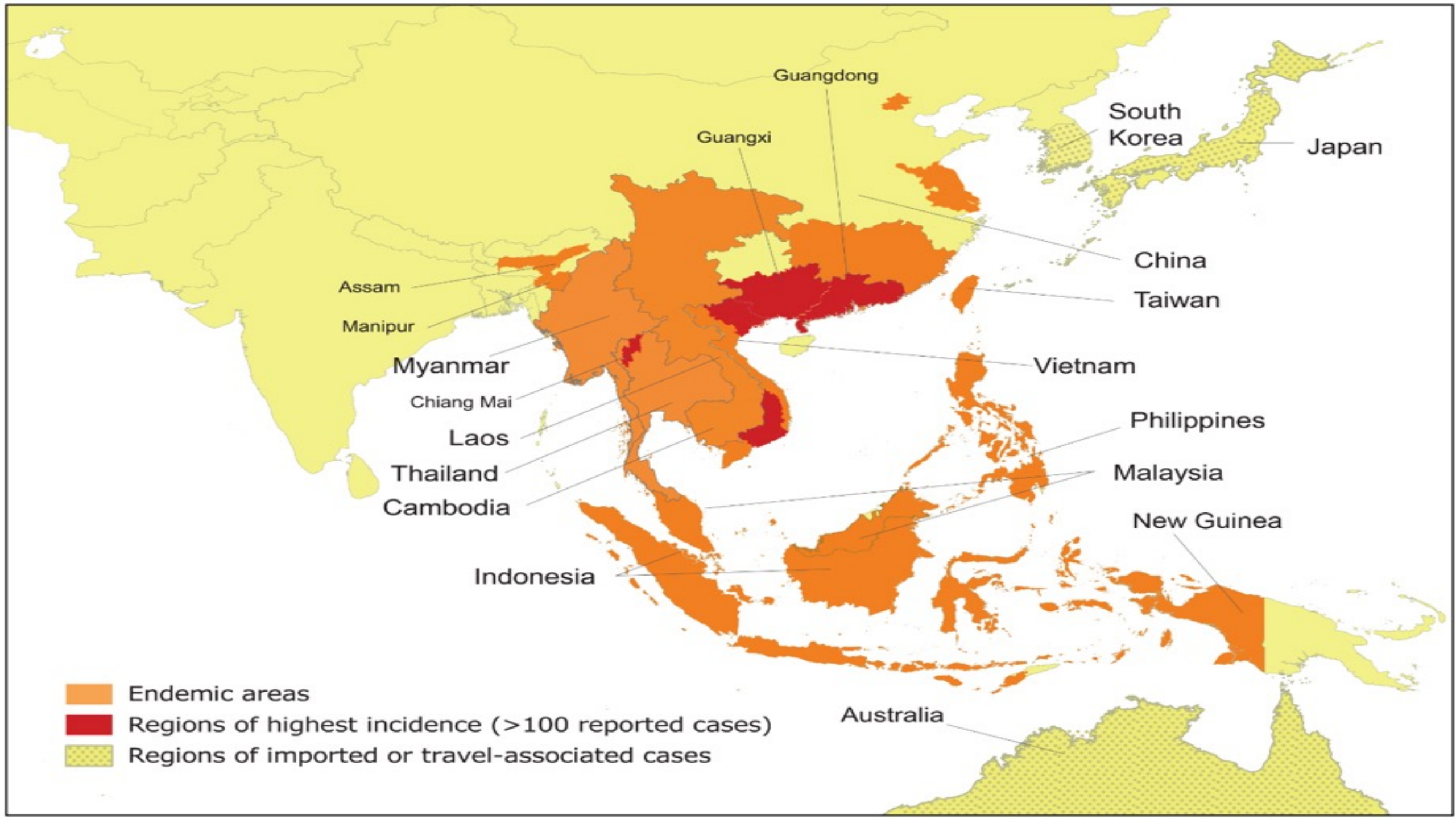
Talaromikoz (Penisilyoz)

- *Talaromyces marneffe* (*Penicillium marneffe*)
- Güneydoğu Asya'da endemik(Tayvan, Çin, Myanmar, Hong Kong, Vietnam vb)
- Endemik bölgelerde en sık karşılaşılan HIV ilişkili fırsatçı enfeksiyon ve hastaneye yatışın %16'sinin¹ , Çin'in güneyi ve Vietnam'daki kan dolaşım enfeksiyonlarına bağlı ölümün başlıca nedeni²
- Antifungal tedaviye rağmen mortalite %30³
- CD4 T lenfosit sayısı < 100 hücre/mm³

¹Feng RF, Ma Y, Liu ZF, et al. [Specific causes of death among 381 AIDS patients who died in hospitals]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2013;34(12):1237-1241. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24518028>.

²Qi T, Zhang R, Shen Y, et al. Etiology and clinical features of 229 cases of bloodstream infection among Chinese HIV/AIDS patients: a retrospective cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2016;35(11):1767-1770. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27502930>.

³Kawila R, Chaiwarith R, Supparatpinyo K. Clinical and laboratory characteristics of penicilliosis marneffe among patients with and without HIV infection in Northern Thailand: a retrospective study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:464. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094273>



- Endemic areas
- Regions of highest incidence (>100 reported cases)
- Regions of imported or travel-associated cases

Talaromikoz- Tedavi

- İndüksiyon + Konsolidasyon tedavisi
- Orta-ağır enfeksiyonlarda Amfoterisin B; hafif enfeksiyonlarda itrakonazol min 2 hafta indüksiyon tedavisini takiben itrakonazol 10 haftalık konsolidasyon tedavisi ile toplam 12 haftaya tamamlanır
- HIV ile yaşayan bireylerde takiben idame tedavisi (itrakonazol 200 mg/gün) en az 6 aya tamamlanır, CD4 T lenfosit > 100 hücre/mm³ olunca kesilebilir
- ART, antifungal tedaviden 1 hafta sonra başlanabilir

Kaynaklar

- <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/whats-new-guidelines>
- https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf
- <http://www.aidsvecinselhastaliklar.com/uploads/files/HIV%3AAIDS%20EI%20Kitab%C4%B1%20Su%CC%88ru%CC%88m%202%281%29.pdf>
- <https://www.bhiva.org/OI-guidelines-candidiasis>
- <https://www.bhiva.org/OI-guidelines-gastrointestinal>