

HIV ENFEKTE BİREYLERDE TOXOPLAZMOZ

Dr. Emsal AYDIN

- ▶ B.A.
- ▶ 48 yaş, erkek hasta
- ▶ Kilo kaybı, terleme ve denge problemi
- ▶ HIV tanısı yeni

OLGU

▶ 26/05/2021

▶ Wbc: **4,7** $10^9/L$ N(4-11)

▶ Neu:% **51,1** N(50-70)

▶ Lym:% **23,3** N(20-40)

▶ RBC: **4,37** $10^{12}/L$ N(4,5-5,9)

▶ Hgb:**13,2** g/dL N(13,5-17,5)

▶ HCT:% **39,1** N(41-53)

▶ Plt: **249** $10^9/L$ N(150-450)

▶ AST:**55** U/L N(0-41)

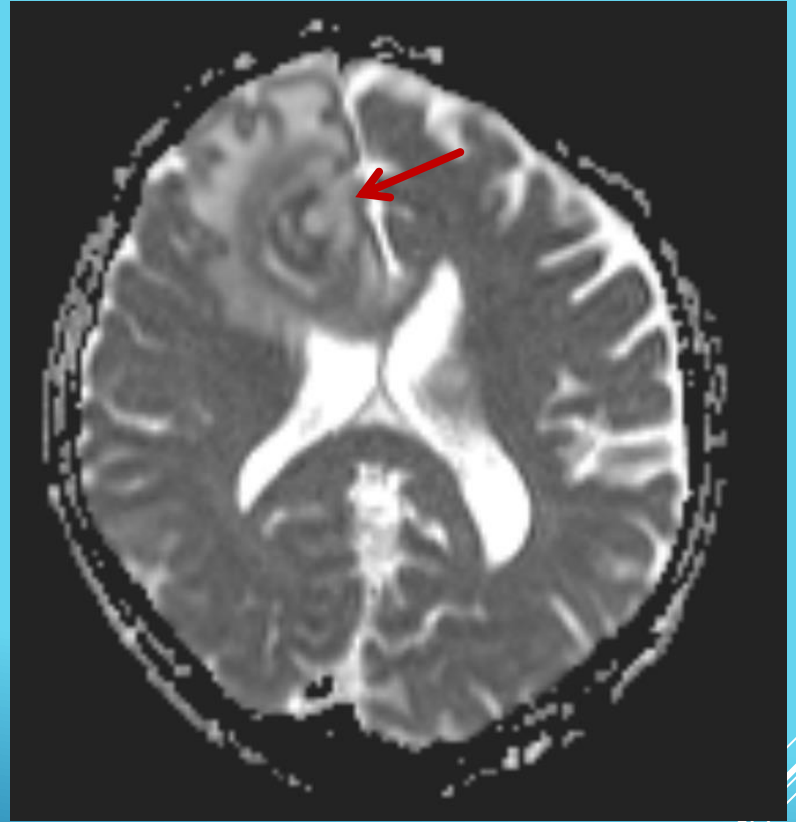
▶ ALT:**70** U/L N(0-40)

▶ CD4:**62** hc/uL N(430-1800)

CD8:**1692** hc/uL N(360-1350)

▶ Toxoplasma IgG positif

▶ HIV RNA:**3.400.000** IU/mL

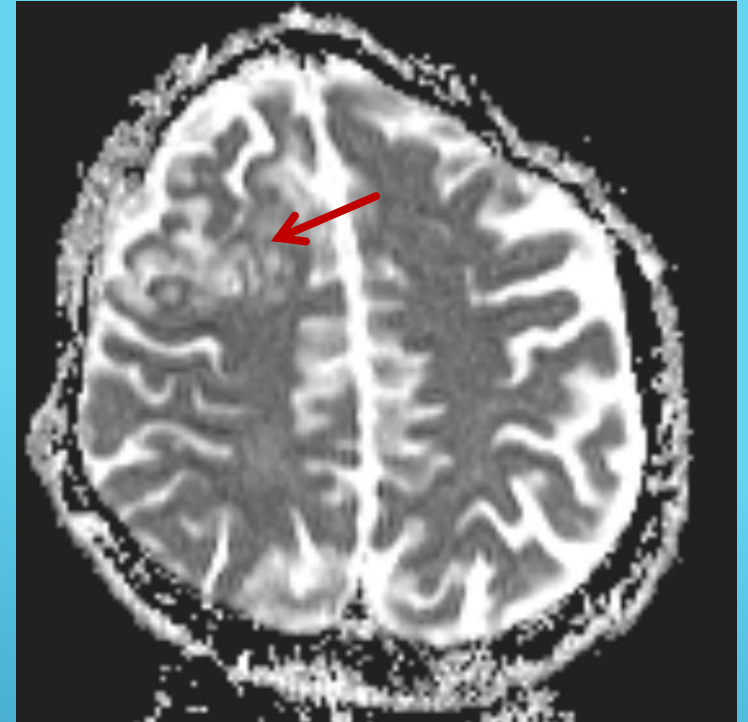
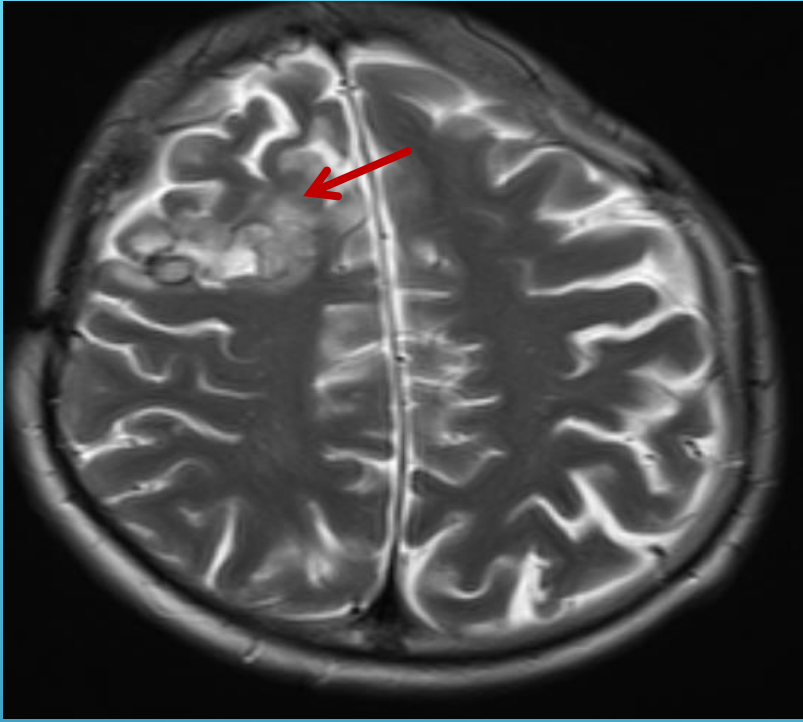


- ▶ Bactrim
- ▶ Seftriakson
- ▶ Metronidazol
- ▶ Antiödem tedavi başlandı.
- ▶ 2 hafta sonra tenofovir-disoproksil/ emtrisitabin ve dolutegravir kombinasyonu eklendi.
- ▶ Stereotaksik biyopsi yapıldı.
- ▶ Biyopsi materyalinde Toxoplasma PCR pozitif



- ▶ 6 hafta başlangıç tedavisi
- ▶ Sonrasında İdame tedavi
 - ▶ Sülfadiyazin + Primetamin + Lökovorin

CD4 \geq 200 hücre/mL olunca idame tedavi 6 ay planlandı.



15/08/2022 tarihli görüntüleme

19/07/2022 tarihli
HIV RNA 184 IU/mL
CD4 311 hc/uL
CD8 5322 hc/uL

- ▶ AIDS tanılı hastada
 - ▶ CD4 <100 hücre/mL
 - ▶ Toxoplasma seropozitif
 - ▶ Etkili profilaksi veya ART yok

Toxoplazmoz oranı %30

- Grant IH, Gold JW, Rosenblum M, et al. Toxoplasma gondii serology in HIV-infected patients: the development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. *AIDS* 1990; 4:519.
- Blaser MJ, Cohn DL. Opportunistic infections in patients with AIDS: clues to the epidemiology of AIDS and the relative virulence of pathogens. *Reviews of Infectious Diseases* 1986;8:21-30.
- Leport C, Chêne G, Morlat P, Luft BJ, Rousseau F, Pueyo S, et al. Pyrimethamine for primary prophylaxis of toxoplasmic encephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: a double-blind, randomized trial. ANRS 005-ACTG 154 Group Members. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA. *AIDS Clinical Trial Gr. The Journal of Infectious Diseases* 1996;173:91-7.
- Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clinical Infectious Diseases : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 2001;33:1747-55.

- ▶ En sık santral sinir sistemi tutulumu
- ▶ Daha az oranda diğer sistem tutulumu

TOXOPLASMA
REAKTİVASYONU

> Clin Infect Dis. 1999 Mar;28(3):575-81. doi: 10.1086/515147.

Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. HEMOCO and SEROCO Study Groups

F Belanger ¹, F Derouin, L Grangeot-Keros, L Meyer

Affiliations + expand

PMID: 10194081 DOI: 10.1086/515147

Abstract

> Medicine (Baltimore). 1994 Nov;73(6):306-14. doi: 10.1097/00005792-199411000-00004.

Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French National Survey

C Rabaud ¹, T May, C Amiel, C Katlama, C Leport, P Ambroise-Thomas, P Canton

Affiliations + expand

PMID: 7984082 DOI: 10.1097/00005792-199411000-00004

Abstract

A French nationwide survey of extracerebral toxoplasmosis (ECT) in HIV-infected patients was performed between January 1990 and September 1992. All French hospitals were surveyed, and all but a few responded. Data collected included epidemiologic, clinical, and biologic features; therapy; and outcome. During the 22-month survey, 199 cases were collected. The prevalence of ECT in

1699 hasta
116 doğrulanmış toxopl.
%89 serebral toxoplasma
%6 pulmoner toxopl.
%3,5 oküler toxopl.
%1,7 dissemine toxopl.

199 ekstraserebral
toxoplasmalı hastada
beraberinde santral
sinir sistemi tutulumu
%41

- ▶ HIV ile yaşayan kişilerde T. Gondii seroprevalansı genel popülasyondaki oranla aynıdır.
- ▶ İleri yařlarda oran daha yüksektir.

•Falusi O, French AL, Seaberg EC, Tien PC, Watts DH, Minkoff H, et al. Prevalence and predictors of Toxoplasma seropositivity in women with and at risk for human immunodeficiency virus infection. *Clinical Infectious Diseases* : An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America 2002;35:1414-7. <https://doi.org/10.1086/344462>.
•Wallace MR, Rossetti RJ, Olson PE. Cats and Toxoplasmosis Risk in HIV-Infected Adults. *JAMA* 1993;269:76-7. <https://doi.org/10.1001/JAMA.1993.03500010086037>.

SEROPREVALANS

- ▶ ART öncesinde Toksoplasma ensefaliti oranı yüksek
- ▶ Etkili ART ile oran azalmıştır.

Levy RM, Janssen RS, Bush TJ, Rosenblum ML. Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1:31.

> Clin Infect Dis. 2012 Apr;54(7):e58-61. doi: 10.1093/cid/cir990. Epub 2012 Jan 19.

Toxoplasmosis hospitalizations in the United States, 2008, and trends, 1993–2008

Jeffrey L Jones ¹, Jacquelin M Roberts

Affiliations + expand

PMID: 22267718 DOI: 10.1093/cid/cir990

Abstract

Background: Toxoplasmosis-related hospitalizations often occur in persons with human immunodeficiency virus (HIV) infection and other causes of immunosuppression.

1995	'te >10.000 vaka
2001	3643 vaka
2008	2985 vaka

▶ Toxoplasma Ensefaliti (TE)

- ▶ Klinik belirtiler, serebral lezyonların lokalizasyonuna bağlıdır.
 - ▶ Baş ağrısı,
 - ▶ Motor güçsüzlük,
 - ▶ Fokal nörolojik kusurlar,
 - ▶ Konuşma bozuklukları
 - ▶ Duyu kayıpları
- ▶ Ateş (genellikle vardır, ancak her zaman mevcut değildir)

KLİNİK

▶ Pnömoni

- ▶ Ateş

- ▶ Dispne

- ▶ Kuru öksürük

- ▶ Radyografide PCP ile karışabilen retikülonodüler infiltratlar

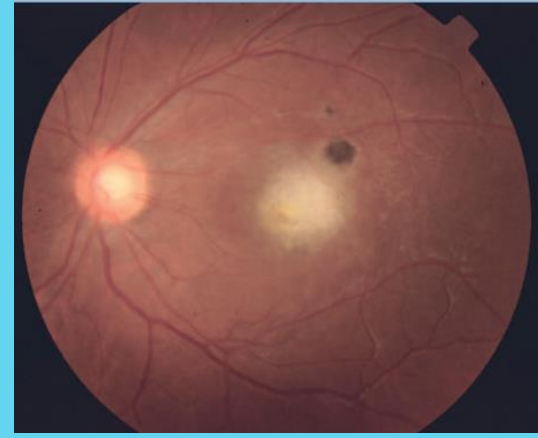
EKSTRASEREBRAL
TOXOPLAZMOZ

► Koryoretinit

- Nonvasküler yapıda sarı ile beyazımsı pamuksu lezyonlar (CMV de perivasküler eksüda)
- Akut retinal nekrozu nadiren taklit eder.

► Göz ağrısı

► Görme keskinliğinde azalma




EKSTRASEREBRAL
TOXOPLASMOZ

- ▶ Diğer tutulumlar
 - ▶ Gastrointestinal kanal
 - ▶ Karaciğer
 - ▶ Muskuloskeletal sistem
 - ▶ Kalp
 - ▶ Kemik iliği
 - ▶ Mesane
 - ▶ Omurilik
 - ▶ Testisler

EKSTRASEREBRAL
TOXOPLAZMOZ

- ▶ Kesin tanı biyopsi ile organizmanın gösterilmesi (TE için mortalitesi yüksek bir işlem)
- ▶ Toksoplazmoza özgü rutin laboratuvar bulgu yok
- ▶ Yaygın toksoplazmoz ve akciğer hastalığı olan hastalarda LDH belirgin şekilde artabilir.

TANI

- ▶ Kitle nedeni ile TE hastalarında lomber ponksiyon(LP) genellikle uygulanmaz.
 - ▶ Ancak LP yapılma imkanı olan hastalarda Toxoplasma PCR pozitifliği tanıyı destekler.
 - ▶ BOS değerlendirilmesinde tipik olarak hafif bir mononükleer pleositoz ve yüksek protein görülür.
- 

▶ Toxoplasma ensefaliti

▶ Olası tanı:

- ▶ HIV pozitif
- ▶ $CD4 < 100$ hücre/mL ve Toxoplasma için etkili proflaksi almıyorsa
- ▶ Uygun klinik varlığı
- ▶ *T. gondii* IgG antikor pozitifliği
- ▶ Tipik radyolojik görünüm varlığı (örn. beyin MRG da çoklu halka lezyonu)
- ▶ %90 ihtimalle TE olarak değerlendirilir.

TE TANISAL YAKLAŞIM

- ▶ TE için olası kriterler tam karşılanmıyorsa
- ▶ BOS değerlendirmesinde alternatif bir tanı ortaya çıkmışsa
- ▶ Başlanan tedaviye yanıt alınmamışsa
 - ▶ Farklı tanıları açısından ileri tetkikler ve beyin biyopsisi düşünülmelidir.

- ▶ Yerleşim yerine göre tetkikler yapılır.
 - ▶ Pulmoner hastalığı olanlarda dokularda veya sıvılarda takizoit görülmesi
 - ▶ Oküler hastalığı olanlarda toksoplazmoz ile tutarlı klinik bulgulara göre

EKSTRASEREBRAL
TOXOPLAZMOZDA TANI

- ▶ Seroloji
 - ▶ Anti toxoplasma IgG
 - ▶ Anti toxoplasma IgM
- ▶ Görüntüleme
 - ▶ MRI ,BT
- ▶ Nükleer görüntüleme
 - ▶ SPECT
 - ▶ PET
- ▶ Organizmanın görülmesi
- ▶ Polimeraz zincir reaksiyonu

TANI

- ▶ MSS hastalıkları
 - ▶ MSS lenfoması
 - ▶ Mikobakteriyel enfeksiyon
 - ▶ Kriptokokkal enfeksiyon
 - ▶ Bakteriyel apse
 - ▶ PML

AYIRICI TANI

- ▶ Ekstraserebral toxoplasmoz
 - ▶ Tutulum yerine göre deđiřir
 - ▶ Pulmoner tutulum
 - ▶ Bakteriyel, viral, mikobakteriyel ve fungal patojenler
 - ▶ Oküler
 - ▶ CMV
 - ▶ VZV

AYIRICI TANI

▶ Primer Tedavi

▶ Sülfadiazin ve primetamin tercih edilir

▶ Sülfadiyazin

▶ <60 kg → 4x1000 mg

▶ ≥60 kg → 4x1500 mg

▶ Uyumsuz hastalarda 2x2000 mg

▶ Primetamin

▶ 200 mg yükleme dozundan sonra

▶ <60 kg → 50 mg/gün

▶ ≥60 kg → 75 mg/gün

▶ Lökovorin (10-25 mg/gün)

Oral tolere edemeyen ağır hastalara TMP-SMX parenteral başlanıp hasta stabil hale gelince sülfadiazin ve primetamin tedavisine geçilebilir.

TEDAVİ

- ▶ Klindamisin +primetamin+lökovorin
 - ▶ Klindamisin 4x600 mg/gün iv/oral
- ▶ TMP-SMX oral/iv
 - ▶ Trimetoprim(5 mg/kg)/Sülfometoksazol (25 mg/kg) x2/gün
- ▶ Atovakuon +primetamin+lökovorin
- ▶ Atovakuon +sülfadiazin
 - ▶ Atovakuon 2x1500 mg/gün oral

ALTERNATİF TEDAVİLER

- ▶ Kortikosteroidler:fokal beyin lezyonu veya ödem varlığında kullanılır
 - ▶ Deksametazon 4x4 mg/gün birkaç günde kesilmeli
- ▶ Antikonvülzanlar:Nöbetle başvuran hastalarda kullanılır. Rutinde önerilmez.

DESTEK TEDAVİLER

- ▶ TE hastalarda ilk 2 haftada klinik yanıt alınır. (%70-80)
 - ▶ Nörolojik açıdan görüntüleme 2-3 hafta sonra önerilir.
 - ▶ İlk haftada klinik yanıt alınmazsa veya klinik kötüleşme gelişmişse daha erken çekilebilir.
 - ▶ İlk 1-2 hafta içinde klinik ve/veya radyolojik yanıt alınamamışsa beyin biyopsisi düşünülmelidir.

TEDAVİ İZLEMİ

- ▶ Yanıt alınan hastalarda başlangıç tedavisi 6 haftaya tamamlanır.
- ▶ Kronik idame tedavisi daha düşük dozlarda devam edilir.
 - ▶ İdame tedavinin amacı relapsı önlemektir.

- ▶ TE'li hastalarda idame tedavi başlanmadan önce
- ▶
 - ▶ Bazal
 - ▶ Görüntüleme
 - ▶ Laboratuvar

Relaps veya IRIS açısından takipte faydalı

- ▶ Sülfadiazin ve primetamin dozları azaltılır
 - ▶ Sülfadiyazin:2 veya 4 dozda
 - ▶ 2000-4000 mg/gün
 - ▶ Kolaylık olması açısından 2 doz kullanılmakta
 - ▶ <60 kg→2x1000 mg
 - ▶ ≥60 kg→2x1500 mg
 - ▶ Primetamin
 - ▶ 25-50 mg/gün
 - ▶ Lökovorin
 - ▶ 10-25 mg/gün

İDAME TEDAVİ

- ▶ Klindamisin
+primetamin+lökovorin
 - ▶ Klindamisin 3x600 mg/gün oral
 - ▶ Primetamin 25-50 mg/gün
 - ▶ Lökovorin 10-25 mg/gün
- ▶ TMP-SMX: 2x2 tablet
- ▶ Atovakuon+primetamin+lökovorin
 - ▶ Atovakuon 2x750-1500 mg/gün
 - ▶ Primetamin 25 mg/gün
 - ▶ Lökovorin 10 mg/gün
- ▶ Atovakuon+sülfadiazin
 - ▶ Atovakuon 2x750-1500 mg/gün
 - ▶ Sülfadiyazin:2 veya 4 dozda 2000-4000 mg/gün
- ▶ Atovakuon monoterapi 2x750-1500 mg/mg
 - ▶ Relaps oranı yüksek (%26)

ALTERNATIF İDAME REJİMLER

- ▶ TE için
 - ▶ ART
 - ▶ HIV viral yük suprese
 - ▶ CD4 \geq 200 hücre/mL (en az 6 ay)
 - ▶ Başlangıç tedavisi tamamlanmış
 - ▶ Asemptomatik

İDAME TEDAVİSİNİN
KESİLMESİ

- ▶ ART başlanan hastalarda enfeksiyöz sürecin kötüleştiği inflamatuvar durum
- ▶ Tüberküloz ve kriptokok enfeksiyonlarında risk yüksek
- ▶ Toxoplazmozda az sayıda vaka mevcut
 - ▶ Lawn SD. Immune reconstitution disease associated with parasitic infections following initiation of antiretroviral therapy. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2007;20:482-8. [73]
 - ▶ Tremont-Lukats IW, Garciarena P, Juarbe R, El-Abassi RN. The immune inflammatory reconstitution syndrome and central nervous system toxoplasmosis. *Annals of Internal Medicine* 2009;150:656-7.
- ▶ Yönetimi ART nin devamı ve semptomların kontrolü için gerektiğinde steroid dozunun arttırılması

TOXOPLAZMOZ VE İRİS

- ▶ İRİS tanısı kesin değilse lenfoma ve diğer patolojilerin ayırıcı tanısı için biyopsi gerekebilir.
- ▶ TE, bazen ART başlandıktan sonra gelişen immün düzelme sırasında ortaya çıkan İRİS ile tanı alabilir.

Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, Uro-Coste E, Cuzin L, Cuvinciuc V, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2011;82:691-3.
<https://doi.org/10.1136/JNNP.2009.199919>

- ▶ ART almayan hastalarda toxoplasmoz tedavisinin ilk 2 haftasında (tedavi tolerasyonu sonrası)
 - ▶ Optimal süre net değil
 - ▶ Bazı hastalarda erken başlama hastalığın progresyonunu ve mortaliteyi azalttığı görülmüş.

- ▶ National Institutes of Health. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV: Toxoplasma gondii Encephalitis. <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-opportunistic-infection/toxoplasma-gondii-encephalitis?view=full> (accessed January 2, 2022).
- ▶ Zolopa AR, Andersen J, Komarow L, Sanne I, Sanchez A, Hogg E, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. PloS One 2009;4..

ART BAŞLAMA ZAMANI

- ▶ Genel önlemler

- ▶ HIV le yaşayan kişiler

- ▶ Seronegatiflik durumunda temasın önlenmesi

- ▶ Seropozitiflerde reaktivasyon riskini azaltmak

- ▶ Primer proflaksi

ÖNLEME

- ▶ HIV (+)
- ▶ T gondii IgG pozitif
- ▶ CD4 < 100 hücre/mL

- ▶ TMP-SMX 2 tablet/gün
(800 mg/160 mg)

veya 2 tablet x 3/hafta

veya 1 tablet/gün
(400 mg/80 mg)

- ▶ TMP-SMX alamıyorsa
 - ▶ Dapson + primetamin + lökovorin
 - ▶ Dapson 50 mg/gün
 - ▶ Primetamin 50 mg/hafta
 - ▶ Lökovorin 25 mg/hafta

- ▶ Veya

- ▶ Dapson 200 mg/hafta
- ▶ Primetamin 75 mg/hafta
- ▶ Lökovorin 25 mg/hafta

- ▶ Veya

- ▶ Atovakuon 1500 mg/hafta
(primetamin ile veya primetaminsiz)
 - ▶ Primetamin 25 mg/gün + lökovorin 10 mg/gün

PRİMER PROFLAKSİ

Review > Ann Intern Med. 1994 Jun 1;120(11):932-44.

doi: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00006.

Prophylaxis for opportunistic infections in patients with HIV infection

J E Gallant¹, R D Moore, R E Chaisson

Affiliations + expand

PMID: 8172439 DOI: 10.7326/0003-4819-120-11-199406010-00006

Abstract

Objective: To review the efficacy of chemoprophylaxis for opportunistic infections in persons infected with human immunodeficiency virus (HIV).

TMP-SMX → %0-2,4
Dapson-primetamin → %0-11

Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study

H Furrer, M Opravil, E Bernasconi, A Telenti, M Egger

PMID: 10881897 DOI: 10.1016/s0140-6736(00)02407-7

Abstract

Discontinuation of primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis.

JOURNAL ARTICLE

Discontinuation of Primary Prophylaxis for *Pneumocystis carinii* Pneumonia and Toxoplasmic Encephalitis in Human Immunodeficiency Virus Type 1—Infected Patients: The Changes in Opportunistic Prophylaxis Study ^{FREB}

Cristina Mussini ✉, Patrizio Pezzotti, Alessandra Govoni, Vanni Borghi, Andrea Antinori, Antonella d'Arminio Monforte, Andrea De Luca, Nicola Mongiardino, Maria Chiara Cerri, Francesco Chiodo ... Show more

Author Notes

The Journal of Infectious Diseases, Volume 181, Issue 5, May 2000, Pages 1635–1642, <https://doi.org/10.1086/315471>

Published: 01 May 2000 Article history ▾

PDF Split View Cite Permissions Share ▾

- ▶ ART kullanımı
- ▶ HIV supresyonu
- ▶ CD4>200 hücre/mL (en az 3 ay)

PRIMER PROFLAKSİNİN KESİLMESİ

İLGİNİZ İÇİN
TEŞEKKÜRLER

