



HIV ve MSS Fırsatçı Enfeksiyonları

Dr. Çiğdem AKALAN

SBÜ Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi

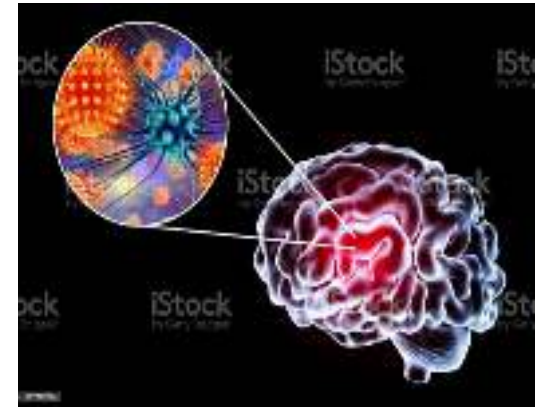


Sunum Planı

- HIV ve MSS (merkezi sinir sistemi)
- Olgu
- Kriptokok meningoensefaliti
- CMV ensefaliti
- Toxoplazma ensefaliti
- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
- Primer merkezi sinir sistemi lenfoması (PMSSL)
- Tüberküloz

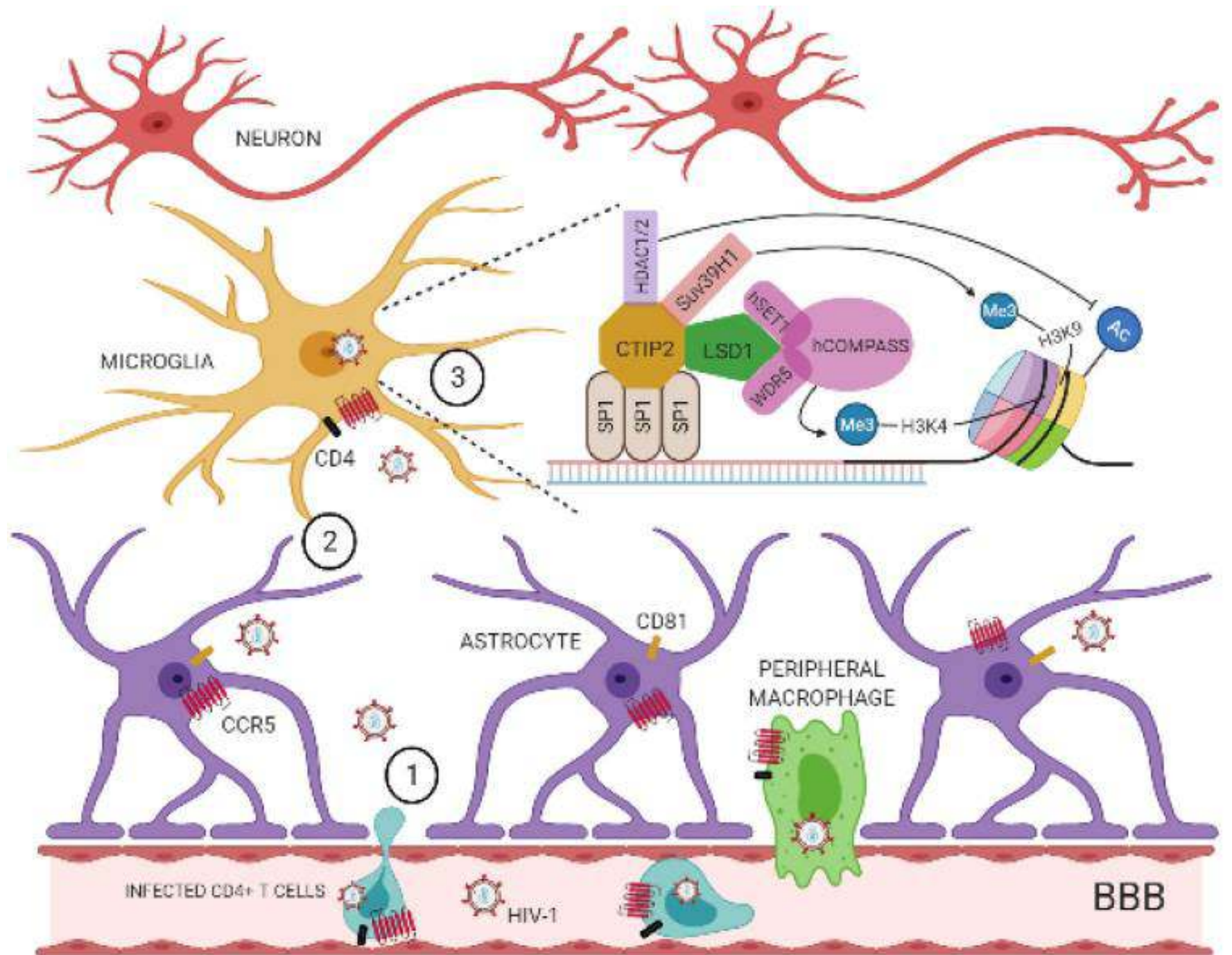
HIV ve MSS

- HIV MSS hücrelerini bulaş sonrası ilk hafta enfekte eder
- BOS'ta HIV RNA en erken 8. günde tespit edilebilir
- Etkili ART'ye rağmen, virus MSS hücrelerinde varlığını devam ettirerek, nörolojik ve nörokognitif defisitlere yol açar
- Nöroaksın tüm seviyelerini etkiler



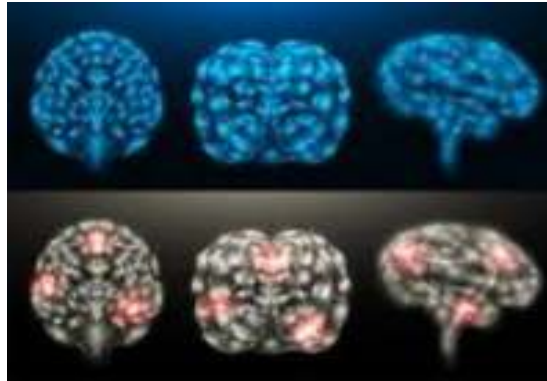
MSS Patogenezi

- Dolaşımdaki enfekte monositler veya CD4+ lenfositler aracılığı ile MSS'ye girer
- MSS hücreleri içinde yerleşir ve çoğalır
- Kronik immünaktivasyon



Epidemiyoloji

- HIV ile yaşıyan bireylerde (HYB) nörolojik komplikasyon oranı %40-50
 - %10'unu santral sinir sistemi semptomlarıyla HIV tanısı alır
- ❖ Otopsi serilerinde ise MSS tutulum oranları %75-90



- Siddiqi OK, Agnihotri S, Koralnik IJ. Neurologic diseases caused by human immunodeficiency virus type 1 and opportunistic infections. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 2014:1690-1706.

HIV ve MSS Patolojileri

Fırsatçı enfeksiyonlar

- Toksoplasma ensefaliti
 - Kriptokok meningoensefaliti
 - CMV ensefaliti
- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
- Diğer

Ko-Enfeksiyon

- Tüberküloz
- Sifiliz
- Toplum kaynaklı menenjitler
- Beyin apsesi

MSS tümörleri

- Primer MSS lenfoması

Direk HIV ile ilişkili patolojiler

- HIV ile ilişkili nörokognitif bozukluk
- Aseptik menenjit
- HIV ensefaliti
- HIV miyeliti
- Periferik myopati

Değerlendirme

- HYB mental durum değişikliği ve nörolojik bulgularla başvurduğunda
 - ART alıyor mu?
 - CD4+ hc sayısı kaç? $<200/\text{mm}^3$

Bilinmediği durumlarda AIDS'i tanımlayan veya fırsatçı enfeksiyon varlığını işaret eden bulguları var mı?

Maruziyet durumu (örn:tüberküloz)

CD4 > 500/mm³

- İmmünokompetan yetişkinlerle aynıdır
 - Beyin tm
 - Beyin metastazları
 - Beyin apseleri
- Fırsatçı enfeksiyonlar ve AIDS ile ilişkili maligniteler daha az görülür
 - Tüberküloz (ve tüberküлом) riski vardır

CD4>200-500/mm³

- ART alıyorlarsa, immünokompetan hastalarda bulunanlarla aynıdır
- HIV ile ilişkili bilişsel ve motor bozukluklar yaygındır

CD4 > 200-500/mm³

CD4 sayısı 200-500/mm³ olmasına rağmen

- CD4 ≤ %14 olanlar
- ART almayanlar
- Yakın zamanda tedaviye başlanmamış olanlar
- Mevcut veya önceden geçirilmiş fırsatçı enfeksiyonlar

Dikkat edilmelidir!

CD4<200/ μ L

- Fırsatçı enfeksiyonlar
- HIV ilişkili tm olabilir
- Düzenli ve etkili ART rejimi kullanan hastalarda fırsatçı enfeksiyonların görülme olasılığı düşüktür
- Birden fazla etiyoloji bir arada bulunabilir

Beyin bx yapılan hastalarda % 6 oranında birden fazla etiyoloji tespit edilmiştir

Klinik

- Baş ağrısı
- Bilinç değişikliği
- Ateş
- Konuřma bozukluđu
- Parezi
- Nöbet gibi fokal nörolojik bulgular

Tanı

- ❖ Klinik bulgular
- Radyoloji
- ✓ BOS bulguları

Tanı-Görüntüleme

BT mi? MRG mi?

MRG ← BT'den daha üstün

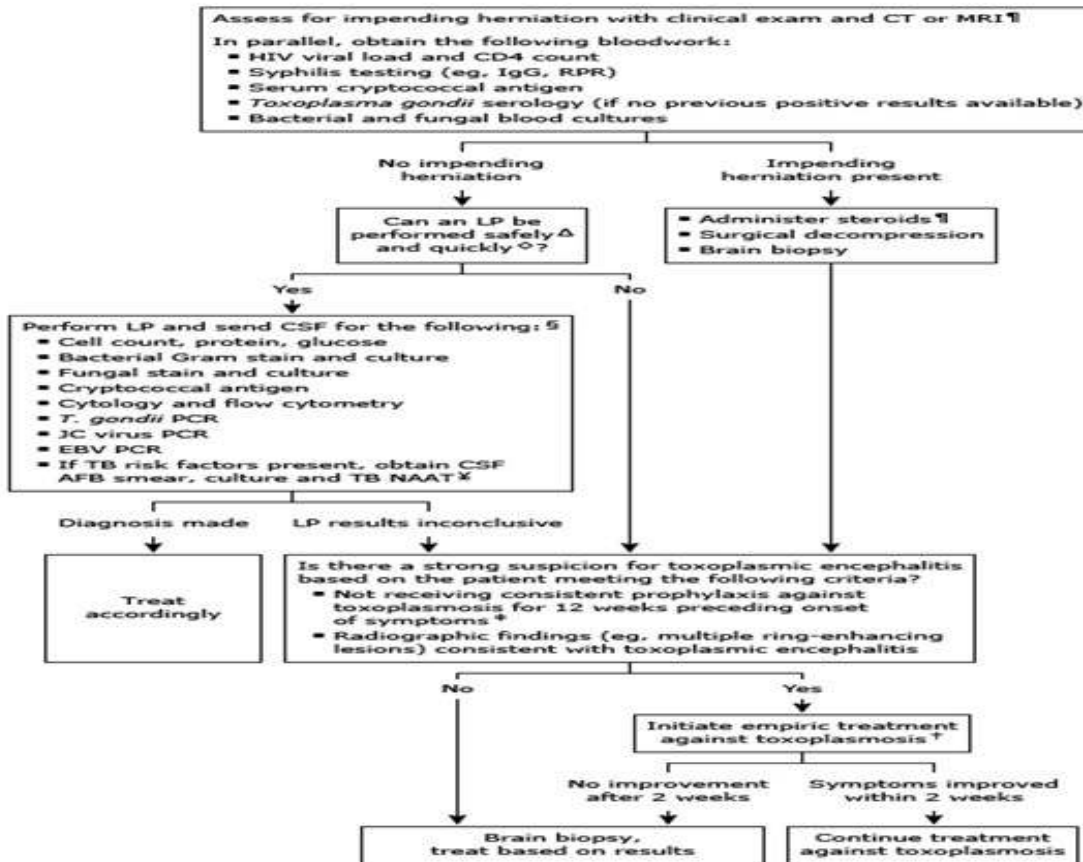
- ✓ Kontrastlı MRG MSS lezyonlarını saptamada daha iyi
- Kitlesel lezyonlar (posterior fossada), serebral herniasyona neden olabilir, kontrast madde ile görünür hale gelir
- Beyaz cevheri tutanlar genellikle kontrast madde ile değişmez ve herniasyona neden olmaz.

MSS ve HIV Patolojileri

Kitlesele lezyon	Beyaz cevheri tutanlar	Meninksli tutanlar
Toksoplazmoz	HIV ensefalopatisi	HIV meningoensefaliti
TBC	CMV ensefalopatisi	Kriptokokkal menenjit
Kriptokokkoz	PML	Tüberküloz menenjit
Primer MSS lenfoması		Bakteriyel - viral menenjit (diğer)
Bakteriyel – fungal apseler		
Sifilitik gom		
Nörosistisarkoz		
CMV ensefalit (nadir)		

Tani-BOS

Approach to central nervous system lesions in patients with HIV and CD4 cell count <500 cells/microL*



Common etiologies of CNS lesions in patients with HIV and low CD4 counts: **

- Toxoplasmic encephalitis
- Bacterial/fungal brain abscess
- Primary CNS lymphoma
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- HIV-associated encephalopathy
- Tuberculoma[×]

This algorithm describes the diagnostic approach to patients with advanced HIV disease (eg, CD4 count ≤ 200 cells/microL) as well as patients with CD4 counts between 200 and 500 who have a CD4 count $\leq 14\%$, recently started ART (eg, within 12 weeks), or those who have existing or prior opportunistic infections. Opportunistic infections are unlikely in patients who are on a stable ART regimen.

Tani-BOS

Assess for impending herniation with clinical exam and CT or MRI†

In parallel, obtain the following bloodwork:

- HIV viral load and CD4 count
- Syphilis testing (eg, IgG, RPR)
- Serum cryptococcal antigen
- *Toxoplasma gondii* serology (if no previous positive results available)
- Bacterial and fungal blood cultures

- Fungal stain and culture
- Cryptococcal antigen
- Cytology and flow cytometry
- *T. gondii* PCR
- JC virus PCR
- EBV PCR
- If TB risk factors present, obtain CSF AFB smear, culture and TB NAAT‡

Diagnosis made

LP results inconclusive

Treat accordingly

Is there a strong suspicion for toxoplasmic encephalitis based on the patient meeting the following criteria?

- Not receiving consistent prophylaxis against toxoplasmosis for 12 weeks preceding onset of symptoms‡
- Radiographic findings (eg, multiple ring-enhancing lesions) consistent with toxoplasmic encephalitis

No

Yes

No improvement after 2 weeks

Symptoms improved within 2 weeks

Brain biopsy, treat based on results

Continue treatment against toxoplasmosis

This algorithm describes the diagnostic approach to patients with advanced HIV disease (eg, CD4 count ≤ 200 cells/microL) as well as patients with CD4 counts between 200 and 500 who have a CD4 count $\leq 14\%$, recently started ART (eg, within 12 weeks), or those who have existing or prior opportunistic infections. Opportunistic infections are unlikely in patients who are on a stable ART regimen.

Tani-BOS

Approach to central nervous system lesions in patients with HIV and CD4 cell count <500 cells/microL*

Assess for impending herniation with clinical exam and CT or MRI

Common etiologies of CNS lesions

in
nts: **

opathy

No impending
herniation

Can an LP be
performed safely Δ
and quickly \circ ?

Yes

No

against toxoplasmosis?

No improvement
after 2 weeks

Symptoms improved
within 2 weeks

Brain biopsy,
treat based on results

Continue treatment
against toxoplasmosis

This algorithm describes the diagnostic approach to patients with advanced HIV disease (eg, CD4 count ≤ 200 cells/microL) as well as patients with CD4 counts between 200 and 500 who have a CD4 count $\leq 14\%$, recently started ART (eg, within 12 weeks), or those who have existing or prior opportunistic infections. Opportunistic infections are unlikely in patients who are on a stable ART regimen.

Tani-BOS

Approach to central nervous system lesions in patients with HIV and CD4 cell count <500 cells/microL*

Assess for impending herniation with clinical exam and CT or MRI†

In parallel, obtain the following bloodwork:

- HIV viral load and CD4 count
- Syphilis testing (eg, IgG, RPR)
- Serum cryptococcal antigen
- *Toxoplasma gondii* serology (if no previous positive results available)
- Bacterial and fungal blood cultures

Common etiologies of CNS lesions in patients with HIV and low CD4 counts:**

- Toxoplasmic encephalitis
- Bacterial/fungal brain abscess
- Primary CNS lymphoma
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- HIV-associated encephalopathy
- Tuberculoma‡

No impending
herniation

Impending
herniation present

performed safely‡

▪ Surgical decompression

Yes

Perform LP and send CSF for the following: §

- Cell count, protein, glucose
- Bacterial Gram stain and culture
- Fungal stain and culture
- Cryptococcal antigen
- Cytology and flow cytometry
- *T. gondii* PCR
- JC virus PCR
- EBV PCR
- If TB risk factors present, obtain CSF AFB smear, culture and TB NAAT‡

CD4
CD4

Tani-BOS

Approach to central nervous system lesions in patients with HIV and CD4 cell count <500 cells/microL*

Assess for impending herniation with clinical exam and CT or MRI[†]
 In parallel, obtain the following bloodwork:
 ■ HIV viral load and CD4 count
 ■ Syphilis testing (eg, IgG, RPR)
 ■ Serum cryptococcal antigen
 ■ *Toxoplasma gondii* serology (if no previous positive results available)
 ■ Bacterial and fungal blood cultures

Common etiologies of CNS lesions in patients with HIV and low CD4 counts: **

- Toxoplasmic encephalitis
- Bacterial/fungal brain abscess
- Primary CNS lymphoma
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- HIV-associated encephalopathy
- Tuberculoma[‡]

No impending herniation

Can an LP be performed safely^Δ and quickly[◇]?

Yes

No

Impending herniation present

- Administer steroids[¶]
- Surgical decompression
- Brain biopsy

Diagnosis made

Treat accordingly

Toxic encephalitis
 Meningitis
 Cryptococcal meningitis
 Cryptococcal encephalitis
 Cerebral toxoplasmosis
 Cerebral lymphoma
 Progressive multifocal leukoencephalopathy
 HIV-associated encephalopathy

Do the findings meet the diagnostic criteria?
 Against the most likely diagnosis
 Against the most likely diagnosis
 Against the most likely diagnosis

Yes
 No
 Yes
 No

Administer pyrimethamine and sulfadiazine for toxoplasmosis[†]

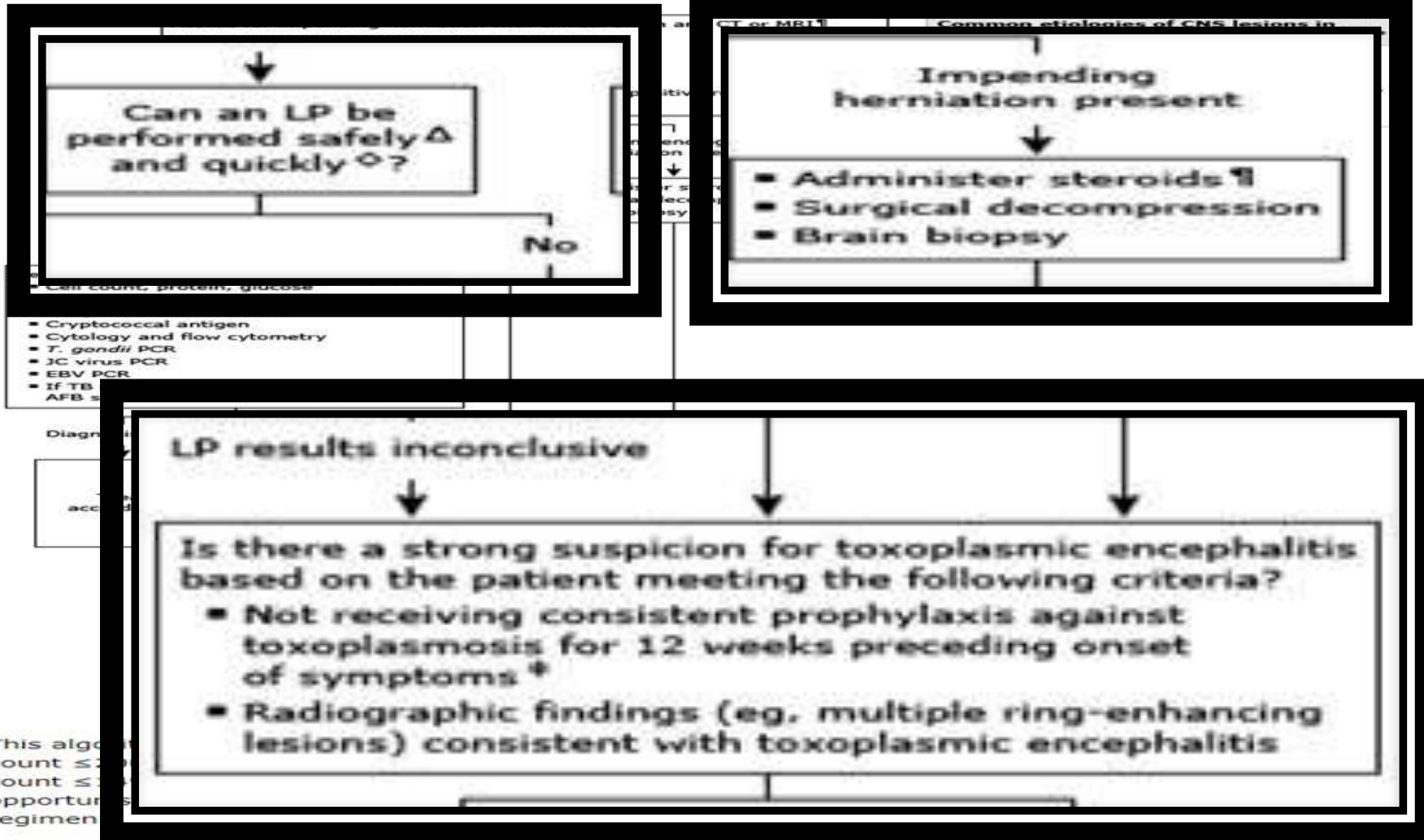
Symptoms improved within 2 weeks

Continue treatment against toxoplasmosis

* This algorithm describes the diagnostic approach to patients with advanced HIV disease (eg, CD4 count <200 cells/microL) with CD4 counts between 200 and 500 who have a CD4 count $\leq 14\%$, recently started ART (eg, within 12 weeks), or those who have existing or prior opportunistic infections. Opportunistic infections are unlikely in patients who are on a stable ART regimen.

Tani-BOS

Approach to central nervous system lesions in patients with HIV and CD4 cell count <500 cells/microL*



OLGU

61 yaş, erkek hasta

Acil servise

- Kilo kaybı (3 ayda 45 kilo)
- Ateş
- Bilinç bulanıklığı
- İshal
- Yürüme güçlüğü şikayetleri ile başvuruyor

Dış merkezde 1 ay önce **Anti-HIV testi reaktif** saptanmış doğrulama testi beklenmiş henüz ART başlanmamış

→Özofageal kandidiyazis tedavisi başlanmış hasta devam etmemiş

Laboratuvar Bulgulari

- WBC:6900/mm³ (Neu %70.7 , lenfosit %19.6)
- HB:12.3 g/dL
- PLT:170000/mm³
- CRP:29.47 mg/L (0-5)
- AST: 36.9 U/L ALT: 45.6 U/L

Dış merkezde yapılan tetkikleri incelendiğinde;

- **Toraks BT:** Sol alt lop superiorda 6.6x13.7 mm boyutlu etrafında buzlu cam dansitesi olan solid lezyon ve mediastinal reaktif LAP
- **PET-CT:** Sağ akciğer hiler bölgede malign nodüler lezyon, sağ supraklaviküler alanda ve mediastende malign lenf nodları
- **Sağ supraklaviküler LAP bx:** Granülomatöz lenfadenit, histiyosit sitoplazmalarında mavi pembe renkli bazı alanlarda tomurcuklanan, kapsüllü, mantar sporları, müsin pozitifliği nedeniyle «**Kriptokokozis**»

Özet

- HIV tanısı yeni (tedavi almıyor)
- Patoloji sonucu kriptokokoz
- Özofageal kandidiyazis varlığı
- Bilinç değişikliği mevcut
- Bilateral alt ekstremitelerde parezi
- Acil serviste çekilen kranial BT ve dif MR'da patoloji yok
- Kontrastlı Kranial MRG'de kitle, lezyon saptanmadı

Enfeksiyon hastalıkları servisine yatırıldı.

Fizik Muayene

- Vücut ısısı: 37.1°C
- KTA: 74/dk
- KB: 109/56 mmHg
- Solunum: 28/dk
- SpO₂:89, 3lt nazal oksijen desteği ile SpO%96

Nörolojik muayene:

- ES,Kerning ve Brudzenski negatif
- Kraniyal sinir tutulumu bulgusu yok
- Üst ekstremitelerde kas gücü 5/5, bilateral alt ekstremitelerde parezi +

Laboratuvar Bulguları

- CD4 sayısı: 86/mm³
- HIV-RNA: 78437 IU/ml
- Anti-Toxo IgG: Pozitif
- Anti-CMV IgG: Pozitif
- VDRL/RPR: Negatif

BOS bulguları

- 9 lökosit/mm³ (6 PNL)
- BOS protein: 1.02 g/L (101 mg/L),
- BOS glukoz: 39 mg/dl (EKŞ: 102mg)

Çini mürekkebi ile boyamada kriptokok saptanmadı

BOS Cryptococcus neoformans PCR +
(menenjit paneli)

BOS kültüründe
Cryptococcus neoformans üredi

Lipozomal Amfoterisin-B
3mg/kg/gün
+
Flukonazol IV 1x800 mg

İndüksiyon
tedavisi

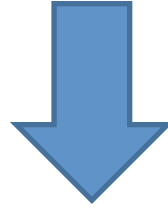
TMP-SMX fort tb/gün

Tedavinin 14. gününde kontrol LP yapıldı
BOS kültüründe kriptomokok üremedi



Flukonazol 1x800 mg
konsolidasyon tedavisine devam edildi

Tedavisinin 1. ayında ART öncesi hastaya kontrol LP yapıldı ;



- ✓ BOS: hücre Ø
- ✓ Kültür: üreme olmadı
- ✓ Kriptokok PCR negatif

GUIDELINES

Version 11.1

October 2022

When to start ART in persons with Opportunistic Infections (OIs)

	Initiation of ART	Comments
General recommendation	As soon as possible within 2 weeks after starting treatment for the opportunistic infection	
Tuberculosis	As soon as possible within two weeks of starting TB treatment, regardless of CD4 count	For details, see ART in TB/HIV Co-infection section, page 20
- TB meningitis	ART should be delayed for 4 weeks, but can be initiated within the first 2 weeks in persons with TB meningitis and CD4 < 50 (100) cells/ μ L	Corticosteroids are recommended as adjuvant treatment for TB meningitis
Cryptococcal meningitis	Defer initiation of ART for at least 4 weeks (WHO recommends a delay of 4-6 weeks and some specialists recommend a delay of 6-10 weeks in severe	Corticosteroids are not recommended as adjuvant treatment

Defer initiation of ART for at least 4 weeks (WHO recommends a delay of 4-6 weeks and some specialists recommend a delay of 6-10 weeks in severe cryptococcal meningitis)

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

Definition

Paradoxical IRIS	Paradoxical worsening of symptoms during the ART-induced immune-reconstitution period in association with inflammatory signs (by physical exam, imaging or tissue biopsy), after exclusion of the expected course of a treated/untreated OI or drug toxicities
Unmasking IRIS	New onset of symptoms during the ART-induced immune-reconstitution period in association with inflammatory signs (by physical exam, imaging or tissue biopsy), after exclusion of the expected course of a treated/untreated OI or drug toxicities

Prevention

Cryptococcal meningitis:

paradoxical IRIS

Start therapy with **amphotericin B plus flucytosine** and defer start of ART for at least 4 weeks.

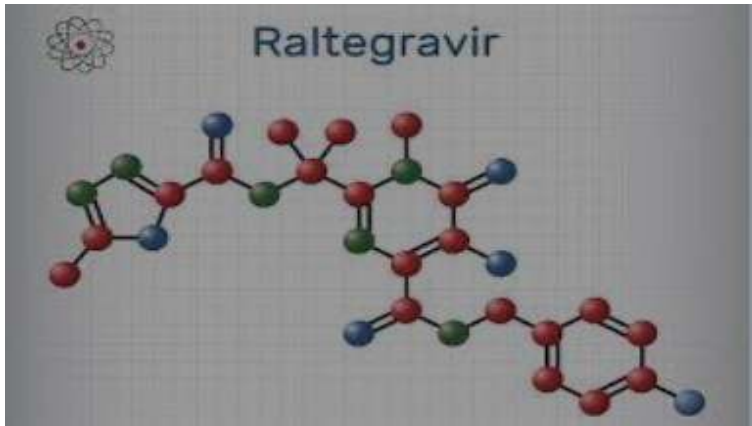
unmasking IRIS

Determine serum cryptococcal antigen in persons newly HIV-diagnosed with CD4 counts < 100 cells/ μ L. If cryptococcal antigen is detected, exclude active cryptococcal disease, and, in particular, examine CSF to rule out cryptococcal meningitis. If meningitis is ruled out, start pre-emptive therapy. For details, see below the specific section on [cryptococcal disease](#)

Tedavi

Antifungal tedavinin 35. gününde hastaya;

RAL 2x400 mg ile TDF + FTC 1x1 başlandı.



Kriptokok Meningoensefaliti

- Etken *Cryptococcus neoformans*, nadiren *Cryptococcus gattii*
- CD4 <100/ μ L olan hastalarda
- Enfeksiyon akciğerlerde başlar ama en sık belirtisi ve ölüm nedeni menenjit
- Histolojik incelemede beyin parankimi neredeyse her zaman tutulduğundan, "meningoensefalit" ifadesi daha doğru

Klinik

- Subakut menenjit
- Meningoensefalit

- Ateş, halsizlik ve baş ağrısı haftalar içinde yavaşça
- Kranial sinir felçleri, letarji, koma, hafıza kaybı
- Olguların %35'i ateşsiz, %8-25'inde nöbet
- Ense sertliği bulgusu olguların sadece %30'unda +

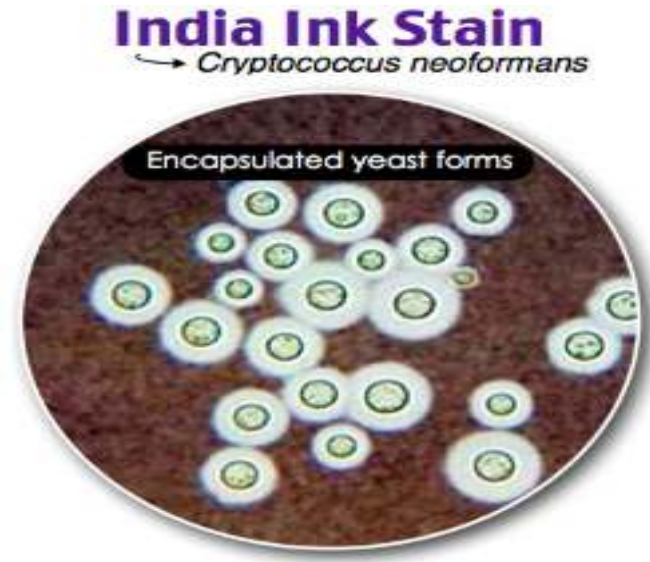
Tanı

✓ **Kültür** altın standart

■ BOS'un çini mürekkebi ile boyanması

❖ BOS'ta kriptokok antijeni (CrAg)

➤ BOS PCR



BOS' ta Pozitif CrAg

- BOS CrAg genellikle pozitiftir
- Erken dönemde negatif olabilir

Duyarlılık %93 -%100
Özgüllük %93- %98

Serum CrAg

- Nörolojik semptomların başlamasından haftalar önce saptanabilir
- $CD4 \leq 100/mm^3$ olan hastalarda rutin bakılması önerilmektedir
- Serum CrAg LFA titresi $\geq 1:160$ olduğunda
 - dissemine hastalık olasılığı artar
 - MSS enfeksiyonu için BOS değerlendirmelidir
- CrAg LFA titreleri $>1:640$ olduğunda
 - BOS sonuçlarına bakılmaksızın yayılmış ve/veya MSS tutulumu varsayılmalıdır

BOS Kriptokokal PCR

- ❖ 2016 yılında BioFire FilmArray Menenjit/Ensefalit Paneli PCR testi (Biofire Diagnostics, Salt Lake City, UT) FDA tarafından onaylanmıştır
- Kullanımı artıyor
- *C. neoformans* ve *C. gattii*
- Duyarlılık >% 90
 - Düşük mantar yoğunluğunda % 50'nin altına düşebilir
- Negatif bir BOS PCR'ı kriptokok menenjitini tamamen dışlatmaz, BOS ve serum CrAg testi her zaman eş zamanlı olarak yapılmalıdır

Tedavi

- Tedavi üç aşamadan oluşur;
 - ❖ İndüksiyon,
 - ❖ Konsolidasyon
 - ❖ İdame

İndüksiyon

Liposomal amphotericin B

3–4 mg/kg IV

+

flucytosine 25 mg/kg PO

Amphotericin B

deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg

IV

+

flucytosine 25 mg/kg PO

Flusitozin olmadığında;

Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg IV

+

fluconazole 800–1,200 mg PO or IV

GUIDELINES

Version 11.1

October 2022

Induction therapy	liposomal amphotericin B + flucytosine	3 mg/kg qd iv 25 mg/kg qid po	<p>14 days</p> <ul style="list-style-type: none">- Perform repeated lumbar puncture (LP), until opening pressure is < 20 cm H₂O:- If CSF culture is sterile, switch to oral regimen- Repeated LPs or CSF shunting are essential to effectively manage increased intracranial pressure which is associated with better survival- Corticosteroids have no effect in reducing increased intracranial pressure, could be detrimental and are contraindicated <p>Flucytosine dosage must be adapted to renal function</p> <p>Defer start of ART for at least 4 weeks, since early initiation of ART is associated with decreased survival</p> <p>Due to substantial nephrotoxicity amphotericin B deoxycholate should only be used, if liposomal amphotericin B is not available</p> <p>Flucytosine may not be available in all European countries. Consider replacing it by fluconazole 800 mg qd during the induction phase</p> <ul style="list-style-type: none">- In resource-limited settings, a large RCT suggested that i) one week of amphotericin B + flucytosine followed by one week of fluconazole 1200 mg qd or ii) two weeks of fluconazole 1200 mg qd plus flucytosine may be acceptable induction regimens. Another more recent trial showed that a single-dose liposomal amphotericin B (10 mg/kg/d) combined with flucytosine and fluconazole 1200 mg qd for a total of 14 days was noninferior to one week of amphotericin B + flucytosine followed by one week of fluconazole 1200 mg qd.
<p>- Flucytosine may not be available in all European countries. Consider replacing it by fluconazole 800 mg qd during the induction phase</p>			

İndüksiyon

- Tedavi süresi 14 gün
- Klinik yanıt alınamayan hastalarda BOS kültürleri negatif olana kadar indüksiyon tedavisine devam edilir

Konsolidasyon Tedavisi

- **Flukonazol 800 mg PO**
- İndüksiyon tedavisinden 2 hafta sonra BOS kültürü
- Klinik olarak stabil hastalar BOS kültürü sonuçları beklenirken konsolidasyon tedavisine geçirilebilir

Konsolidasyon Tedavisi

- BOS kültürü negatif, klinik olarak stabil, ART başlandı →
 - Flukonazol 400 mg'a düşürülebilir
- Kültür indüksiyon tedavisinden sonra pozitif kalırsa (klinik olarak stabilse) →
 - Flukonazol dozu 1200 mg'a yükseltilir
 - 2 hafta sonra LP yapılır
- ❖ Konsolidasyon tedavisinin süresi negatif BOS kültüründen itibaren 8 hafta

İdame

- Flukonazol 200 mg/gün
- Antifungal tedavinin başlamasından en az 1 yıl sonrasına kadar devam edilir

CMV Ensefaliti

- CMV CD4<50 /mm³
- En sık latent enfeksiyonun reaktivasyonu
- Yeni bir tür ile enfeksiyon
- Beyin, omurilik, dorsal kolon sinir kökleri, kranial, periferik sinirleri tutabilir
- Miyelit, poliradikülopati, periferik nöropati

CMV Ensefaliti

Beyinde, 3 histolojik modelden biri ile karakterize;

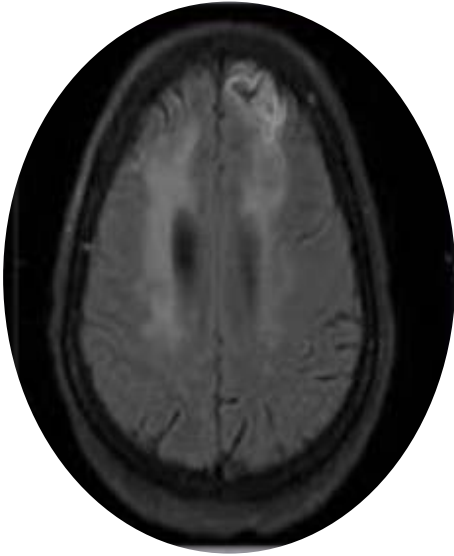
- ✓ Mikroglial nodüller
- ✓ Fokal parankimal nekroz
- ✓ Ventriküloensefalit

❖ CMV ensefaliti olan hastalarda tipik olarak retinal veya gastrointestinal tutulum da vardır

CMV Tanı

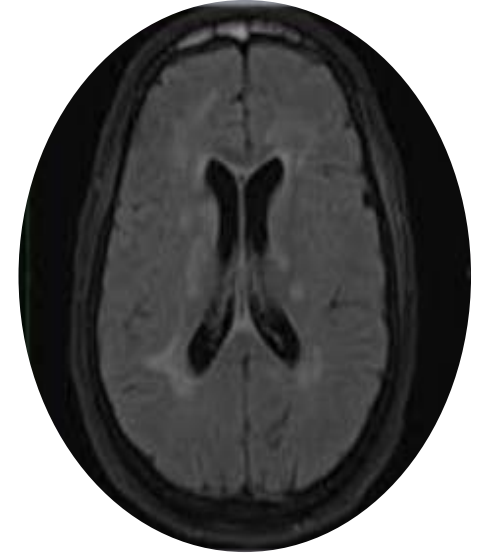
- BOS;
 - CMV PCR / CMV antijeni
- Serum CMV PCR;
 - CMV viremisi genellikle end-organ hastalığında mevcut
 - Negatif olması hastalığı ekarte ettirmez
 - Pozitif olması hastalarda invazif hastalık tanısı koydurmaz
- ❖ CMV IgG negatifliği CMV'nin etken olma olasılığını düşürür

Görüntüleme



T2 ağırlıklı MR görüntülerinde periventriküler tutulum ve artmış periventriküler sinyal CMV ventriküloensefalitini düşündürür.

Nadiren, CMV ödem ve kitle etkisi ile birlikte fokal halka artışı gösteren lezyonlara neden olabilir



CMV Tedavisi

- Gansiklovir 2x5 mg/kg/gün IV
ve/veya
- Foskarnet 2x90 mg/kg/gün IV

- Optimal tedavi süresi net değil
- Hastanın semptomları gerileyene ve BOS'ta CMV PCR negatifleşene kadar devam

EACS Guidelines 11.1

- Oral valgansiklovirin rolü belirlenmemiştir

Toksoplazma Ensefaliti

- Etken *Toxoplasma gondii* Hastalık;
 - ❑ Latent doku kistlerinin reaktivasyonu
 - ❑ Primer enfeksiyonda bazen akut serebral veya dissemine hastalık



- ❖ Anti-Toxo IgG serolojisi +
- ❖ Toxo profilaksisi alanlarda gelişme olasılığı çok düşük

Toksoplazma Ensefaliti

- Seronegatif Toksoplazmozlar;
 - Birincil enfeksiyon
 - Tespit edilebilir antikor üretemeyen bireylerde latent hastalığın yeniden aktive olması
 - Testin duyarlılığı düşük

Klinik

- En yaygın klinik tablo;
 - ✓ Baş ağrısı, konfüzyon veya motor güçsüzlük ve ateşle seyreden fokal ensefalit
 - ✓ Nöbet, stupor, koma

Tanı

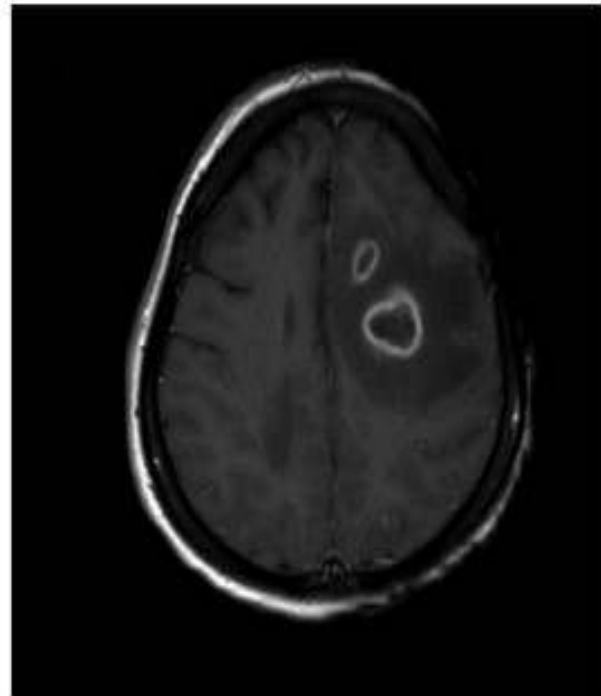
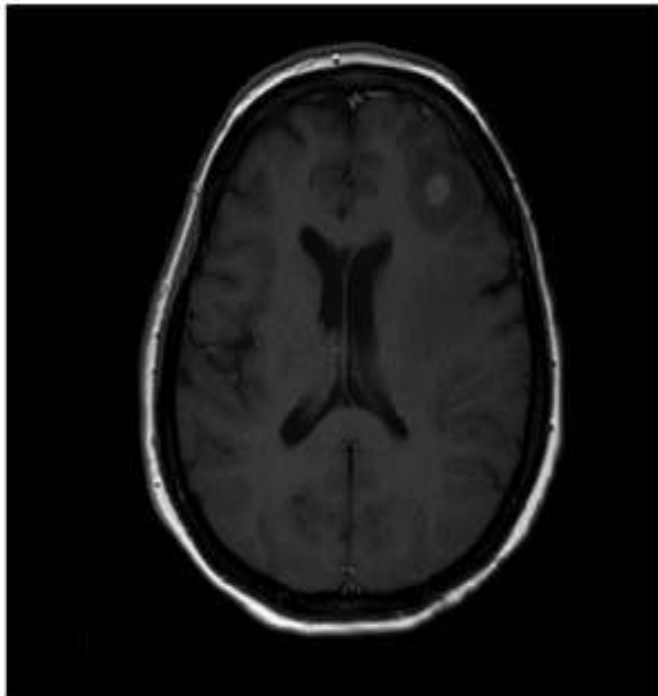
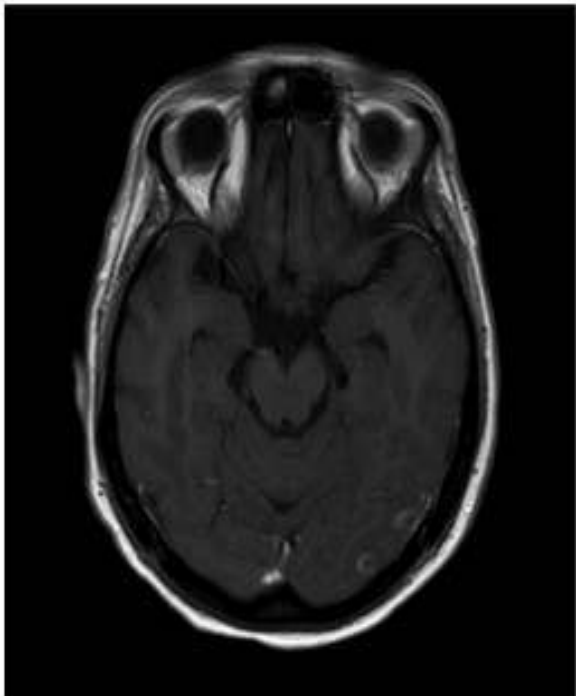
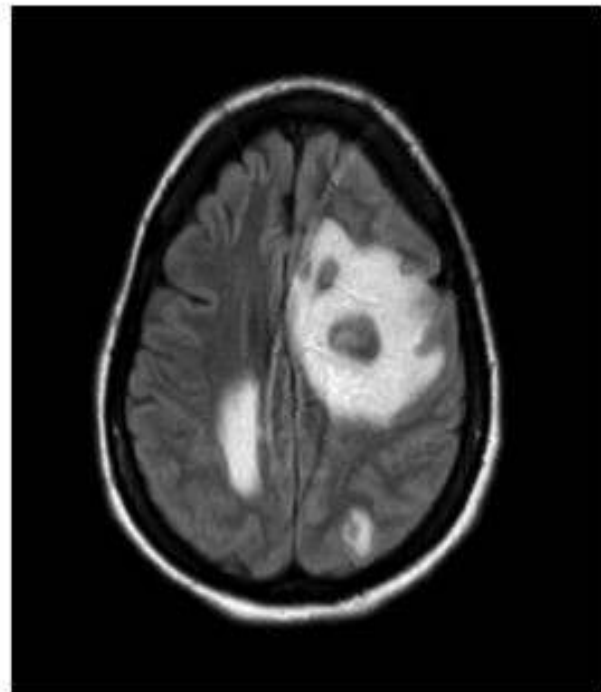
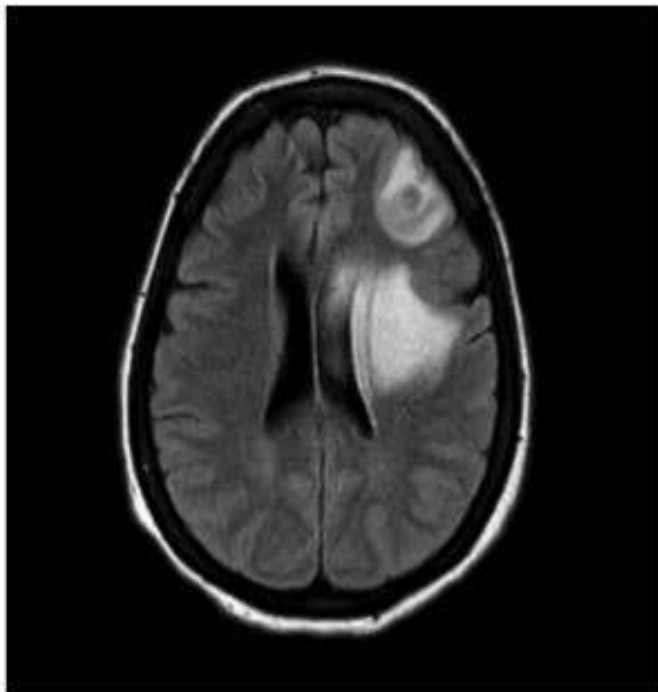
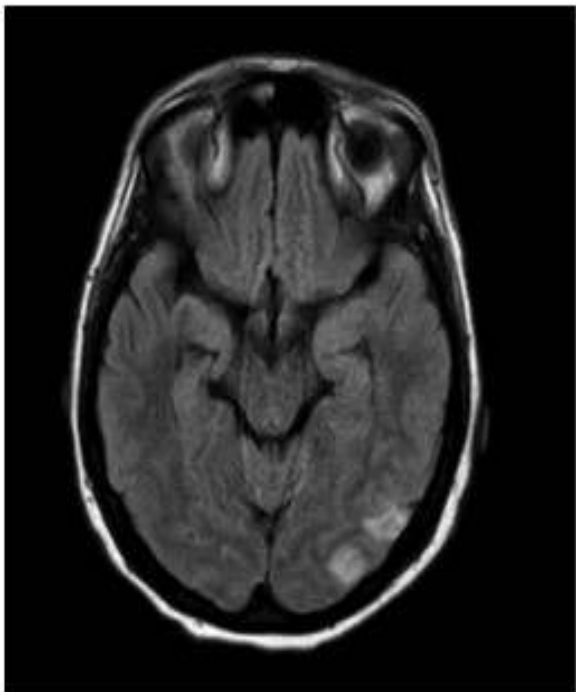
- ✓ Klinik
- ✓ BT/MR ile ≥ 1 kitlesel lezyonun tanımlanması
- ✓ Organizmanın klinik bir örnekte tespit edilmesi;
 - BOS'ta PCR ile *T. gondii* tespitinin özgüllüğü yüksektir (%96-%100), fakat duyarlılık daha düşüktür (%50)
 - Spesifik tedavi başladıktan sonra duyarlılığı daha da düşer
- ✓ Beyin biyopsisi

Kraniyal Görüntüleme

➤ BT/MR :

- ❖ Çevresinde ödem ve kitle etkisi olan yaygın halka artışı TE için tipiktir ve TE vakalarının yaklaşık %90'ında mevcuttur
- ❖ Nadiren tek bir beyin lezyonu veya yaygın ensefalit olarak ortaya çıkabilir

➤ PET veya SPECT/BT TE ile Primer MSS lenfomasını ayırt etmede yardımcı olabilir



Toksoplazma Profilaksi

- **TMP-SMX DS PO 1 tb/gün**
- TMP-SMX DS PO 3 tb/hafta
- TMP-SMX SS PO 1 tb/gün
- Dapsone, Atovaquone

Ne zamana kadar;

- ✓ CD4 $>200/\text{mm}^3$ >3 ay
- ✓ CD4 sayısı 100-200 hücre/ mm^3 ise ve HIV RNA düzeyleri en az 3-6 ay boyunca negatif kalırsa düşünülebilir

Toksoplazma Tedavisi

- Pirimetamin 1x200 mg/gün PO ardından vücut ağırlığına göre doz:
 - ✓ VA≤60 kg:
 - pirimetamin 50 mg/gün PO
 - sülfadiazin 4x1000 mg/gün PO
 - lökovorin günde 10-25 mg/gün PO
 - ✓ VA>60 kg:
 - pirimetamin 75 mg/gün PO
 - sülfadiazin 4x1500 mg/gün PO
 - lökovorin günde 10-25 mg/gün PO
- ❖ Pirimetamin mevcut değilse pirimetamin-sülfadiazin yerine TMP-SMX kullanılmalıdır

Toksoplazma Tedavisi

- Alternatif;
- Pirimetamin (lökovorin)+klindamisin 600 mg (IV/PO) q6h
- TMP-SMX (TMP 5 mg/kg ve SMX 25 mg/kg) (IV/PO) BID
- Atovaquone 1500 mg PO BID + pirimetamin (lökovorin)
- Atovaquone 1500 mg PO BID + sulfadiazined
- Atovaquone 1500 mg PO BID

Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

- JC virus n (JCV) reaktivasyonu
- Fokal demiyelinizasyon ile karakterize
- ART'ye bařlandıktan sonra IRIS durumunda da geliřebilir
- İnsanların %20 ila %70'i geç ergenlik veya yetişkinlikte JCV ile enfekte olur
- Birincil enfeksiyon genellikle çocuklukta asemptomatik
- Çoėu bireyde kronik taşıyıcılık

Klinik

- Sinsi başlangıçlı ve progresif fokal nörolojik defisitler
- Semptomlar kısmi defisitler (örn. tek bacakta güçsüzlük) şeklinde başlar, zamanla kötüleşir (örn. hemipareziye)
- Görme alanı defisitleri, ataksi, afazi ve bilişsel bozukluk
- MSS'nin herhangi bir bölgesi tutulabilir
- Omurilik tutulumu nadirdir ve optik sinirler tutulmaz
- Davranış değişiklikleri, demans veya ensefalopati nadiren çoklu lezyonları olan PML de görülür
- Nöbet hastaların %20'sinde görülür ve korteksin hemen bitişiğindeki lezyonlarla ilişkili

Tanı

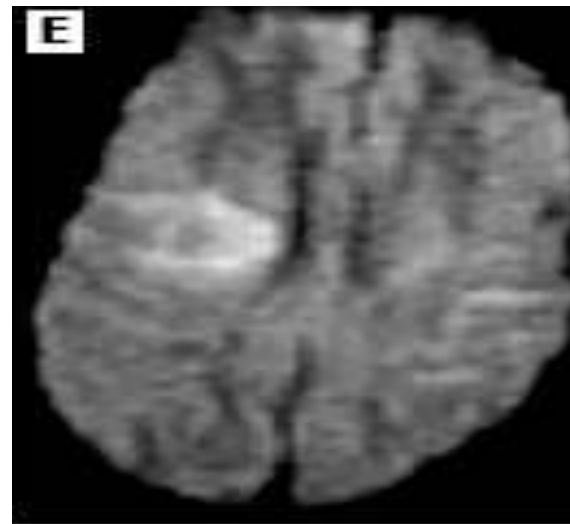
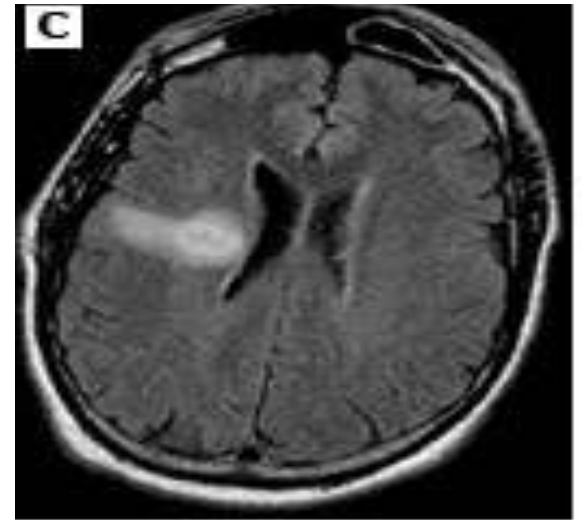
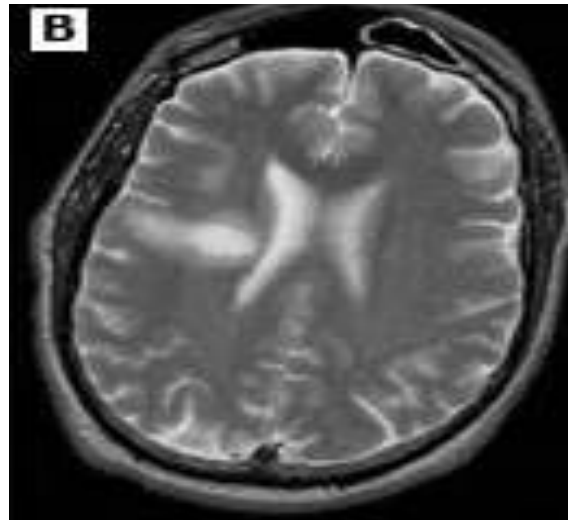
- Klinik
- Nörogörüntüleme bulguları
- BOS JCV PCR;
 - ART almayan hastaların yaklaşık %70 ila %90'ında +
 - Pozitif sonuç, uygun klinik ile tanısal olarak kabul edilebilir
 - JCV PCR negatif fakat PML şüphesi devam ediyorsa BOS analizi tekrarlanabilir
- Beyin biyopsisi: intranükleer inklüzyonlu oligodendrositler, tuhaf astrositler ve lipid yüklü makrofajlar

Görüntüleme

- Ödemle çevrelenmeyen, kontrast tutmayan lezyonlarla karakterizedir; çevre yapılar üzerinde önemli bir kitle etkisi yoktur
- PML/IRIS MRG'da kontrast artışı ile birlikte fokal ödem ve kitle etkisi ile ortaya çıkabilir
- Kontrast artışı vakaların %10 ila %15'inde lezyon kenarında ince tutulum şeklinde

Görüntüleme

- MR: Lezyonlar T2 ağırlıklı ve sıvı zayıflatılmış inversiyon geri kazanım sekanslarında hiperintens (beyaz) ve T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens (koyu) olarak görülür.
- Difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DWI) ve MR spektroskopisi ek tanısal bilgiler sağlayabilir

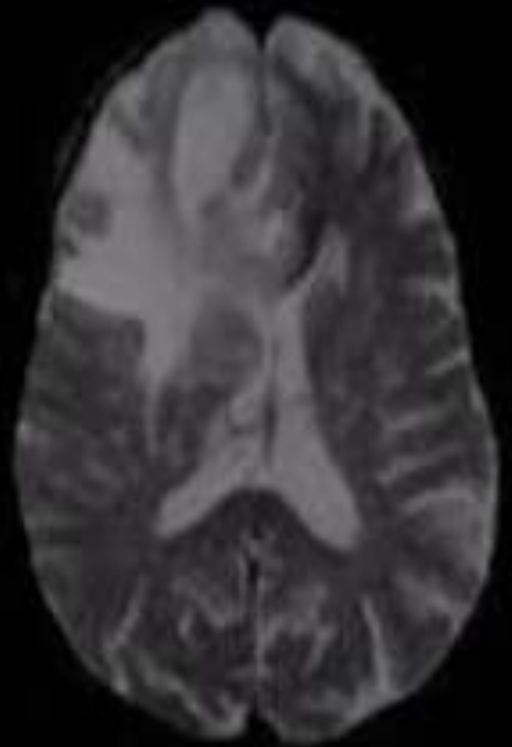


Tedavi

- Etkin bir antiviral tedavi yok
- Temel yaklaşım → etkin bir ART rejimi başlanması
- PML tanısı konulduğunda ART kullanmayan hastalarda hızla ART başlanmalı
- HIV ile ilişkili PML'de IRIS sık gelişir ve steroid tedavisi gerektirebilir

Primer MSS Lenfoması(PMSSL)

- CD4 sayısı $<50 \text{ mm}^3$
- Baş ağrısı, konfüzyon, letarji, hafıza kaybı, hemiparezi, afazi ve/veya nöbet
- Hastaların %80'inden fazlasında ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı olur
- Düzensiz veya yamalı kontrastlanma gösteren lezyonlar
- Görüntüleme bulguları TE ile karışabilir



Tüberküloz(TB)

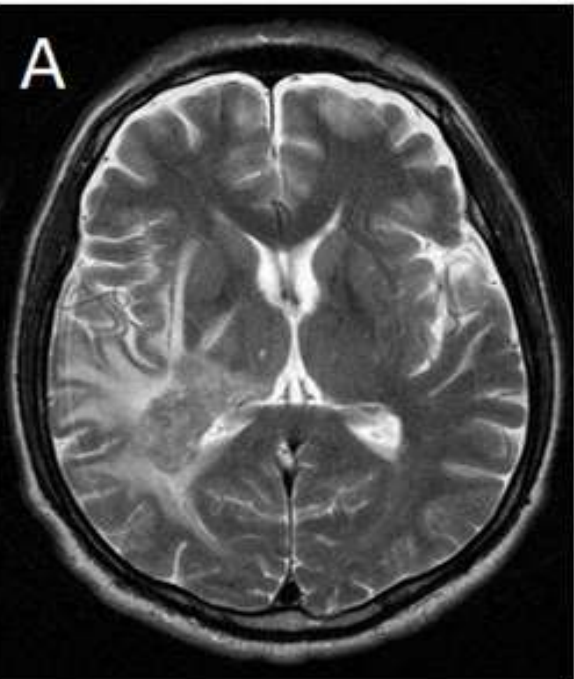
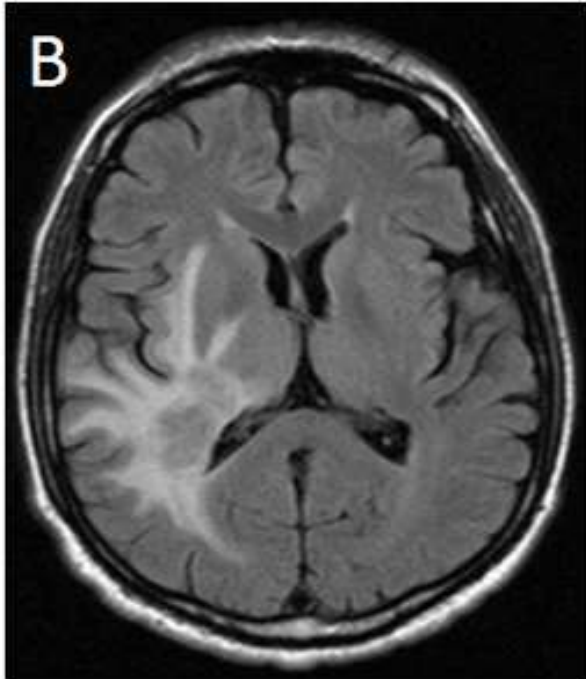
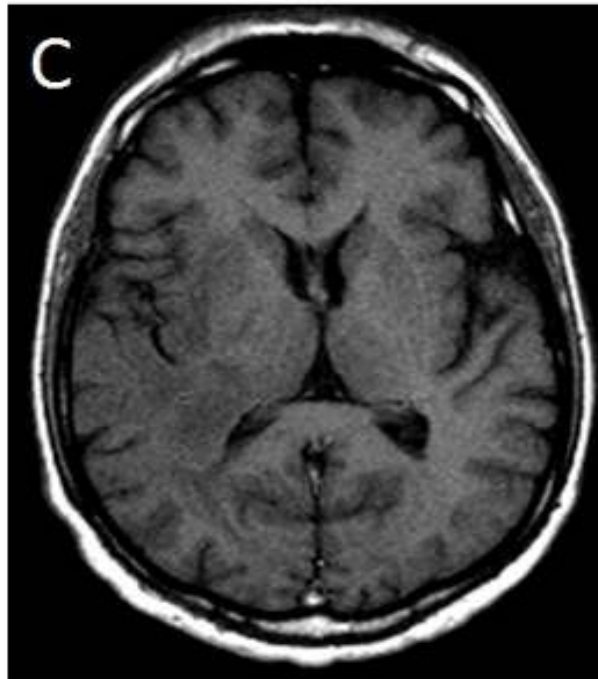
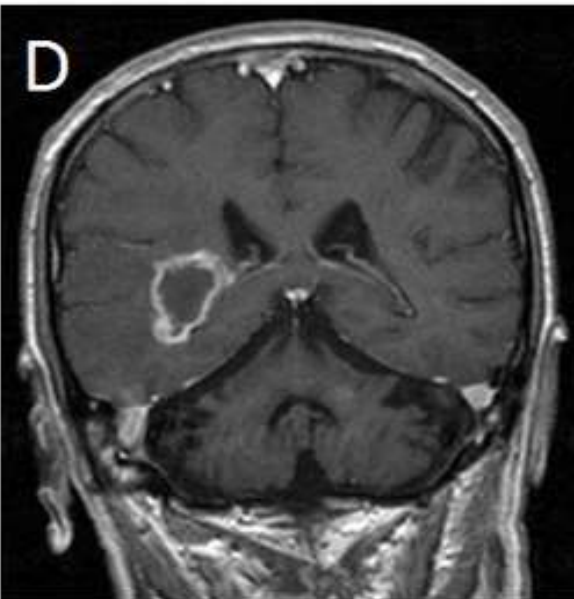
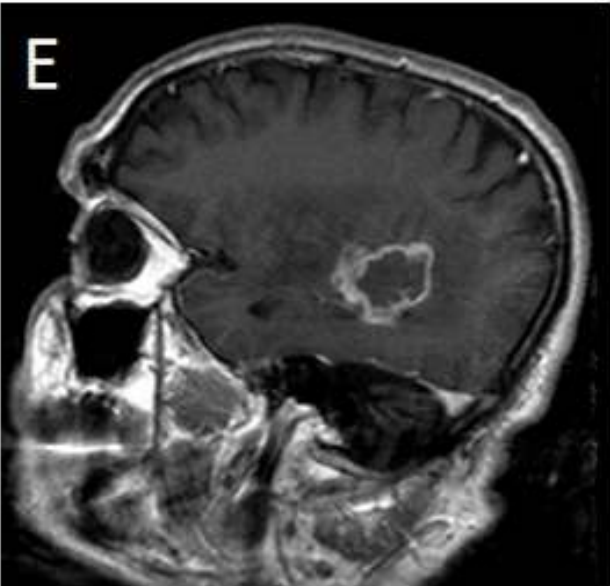
- Birincil hastalık
- Latent enfeksiyonun reaktivasyonu
- Herhangi bir CD4 sayısında ortaya çıkabilir, risk ilerleyen immün yetmezlikle artar
- INH profilaksisi ile TB hastalık riski azalır

Klinik form;

- ✓ Menenjit
- ✓ Tüberkülom
- Baş ağrısı, nöbetler, ilerleyici hemipleji ve kafa içi basınç artışı bulguları
- ART sonrası IRIS

Tanı

- PPD ve IGRA tanıda sınırlı
 - ✓ Negatif test TB tanısını dışlatmaz
 - ✓ Pozitif bir test tek başına tanı koydurmaz
- BOS;
- ARB, tüberküloz kültürü, Tbc PCR
- Başka bir odakta TB Ø → beyin biyopsisi

A**B****C****D****E****F**



Teşekkürler..