

# Olgu Sunumu

Dr. Fulya Demir

İzmir Bozyaka EAH Enfeksiyon  
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
Kliniği

- 35 yař erkek hasta (3.1.2023)
- MSM, bekar
- Lise mezunu
- İřsiz

**Başvuru nedeni:** Ateş, nöbet geçirme, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ve sağ taraflı güç kaybı

## **Öyküsü:**

2016 yılında HIV (+) olduğunu öğrenen hasta kendi isteği ile tedaviyi almamış ve pandemi dönemini dışında yılda bir kez pol. başvurusu mevcut. Son 6 aydır kilo kaybı, halsizlik ve öksürük-balgam yakınmalarına nöbet ve bilinç bulanıklığı eklenince aile tarafından acil servise getirilmiş. Hasta servisimize yatırıldı.

## **Özgeçmişi:**

- Sigara yok. Alkol sosyal içici. Yasadışı madde kullanımı şüpheli.

## **Soygeçmişi:**

- Özellik yok.

# FİZİK MUAYENE

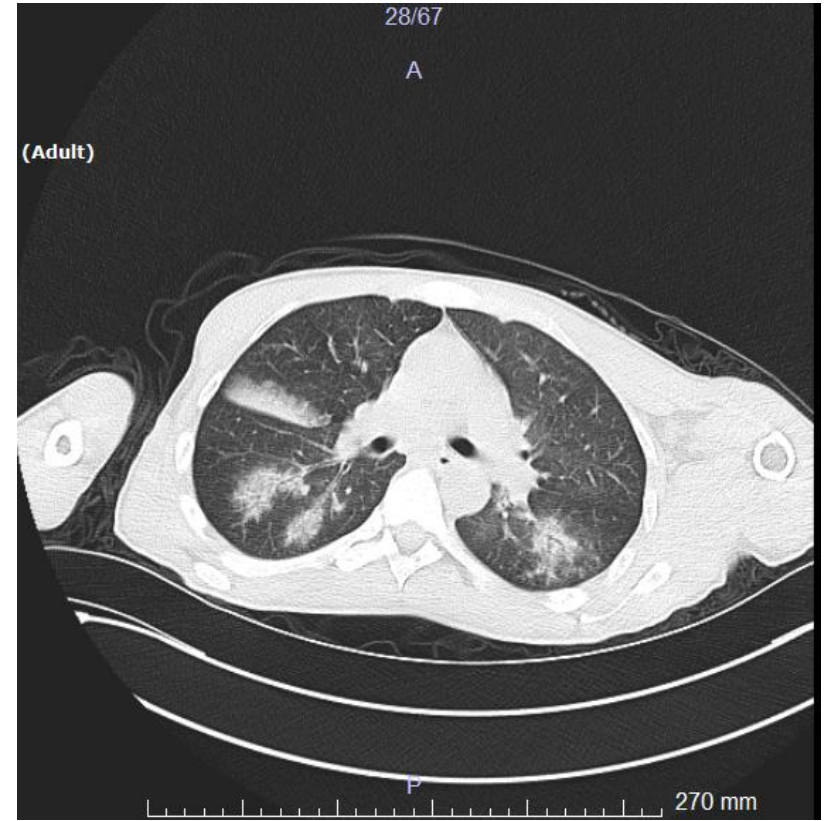
- Ateş: 37.8 °C , TA: 130/80 mm-hg , NBZ:130/dk
- Kaşektik görünümde. VKE: 18 kg/m<sup>2</sup>
- Gözler spontan açık, non-koopere, konuşmuyor
- Ağrılı uyaranla sağ yanlı yanıtızsız, sol yanlı çekme hareketi mevcut
- Ağız bakımı kötü, diş eti ve yanak içinde beyaz plaklar (kandida?)
- Solunum muayenesinde sesler kaba ve raller mevcut.
- Diğer sistem muayeneleri doğal

# LABORATUVAR TETKİKLERİ

- Kan sayımı:
  - Lökosit: 9000/mm<sup>3</sup>
  - Lenfosit: **1380/mm<sup>3</sup>**
  - Hgb: 12,1 mg/dL
  - Trombosit:  
378000/mm<sup>3</sup>
- Biyokimya:
  - Kreatinin: 0,93 mg/dl
  - GFR: 106 ml/dk/1.73
  - AST: 24 U/L
  - ALT: 17 U/L
  - CRP: **76 mg/L**
  - Ca: 8,7 mg/dL
  - Na: 137 mmol/L
  - Alb.: **3.31 g/dL**

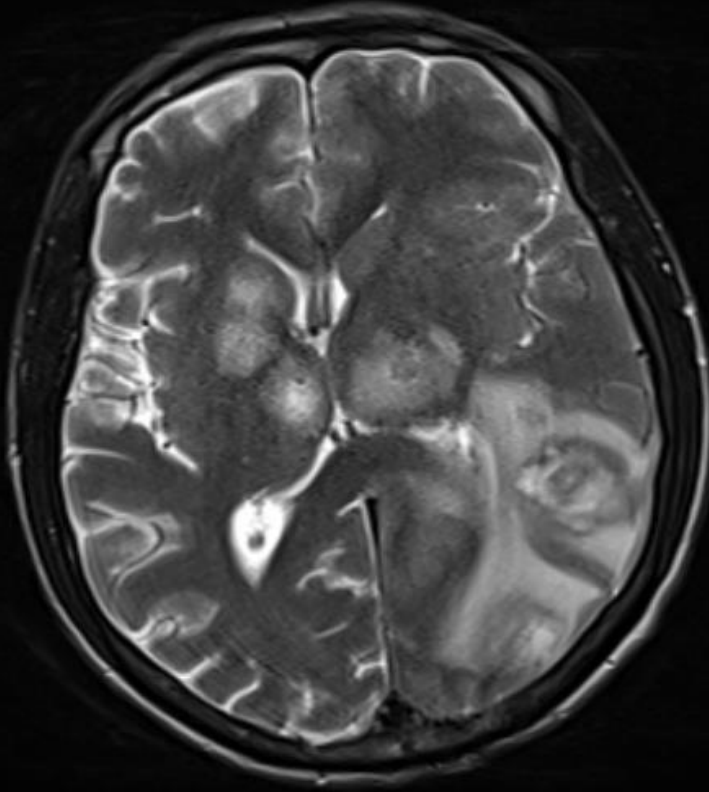
- HBsAg (-), Anti - HBc IgG (+), Anti-HBS (+)
- Anti-HCV (-)
- Anti HAV IgG (+)
- Anti-CMV IgM (-), Anti-CMV IgG (+)
- Anti-Tokso IgM (-), Anti - Tokso IgG (+)
- Sifiliz antikoru (-)

# Akciğer BT



Bilateral akciğerlerde yaygın peribronşial nodüler buzlu cam dansiteleri, sol akc alt lob lateral segmentte yaklaşık 35\*26 mm boyutlu bir alanda içerisinde kavitasyonlar izlenen infiltrasyon sahası izlenmiştir. Fungal pnömoni düşünülmüş olup ayırıcı tanıda atipik viral pnömonide düşünülebilir.

# MR görüntüleme



Post kontrast seride lezyonlarda periferik halkasal ve yer yer nodüler kontrastlanma izlenmektedir, öncelikle toxoplasmosis açısından anlamlı olarak değerlendirilmiştir.



# Beyin MR, kontrastlı

- Her iki serebral hemisferde, talamus ve mezensefalonda sol serebellar hemisferde yaygın T1 ağırlıklı seride hipo, T2 ağırlıklı seride santrali hiper, periferi izo/hipointens özellikle solda parietal ve oksipital bölgelerde çevresinde geniş ödem alanı izlenen lezyonlar mevcuttur.
- Post kontrast seride lezyonlarda periferik halkasal ve yer yer nodüler kontrastlanma izlenmektedir. Hasta kliniği göz önüne alındığında öncelikle toxoplasmosis açısından anlamlı olarak değerlendirilmiştir.
- Ayırıcı tanıda daha düşük olasılıkla fungal enfeksiyon yer alabilir. Lenfoma sinyal ve kontrastlanma özelliği nedeni ile ön planda düşünülmemiştir.
- Sol lateral ventrikül posterior hornu basılanmıştır.
- Beyin orta hat yapılarında 6mm sağa şift izlenmektedir. Sol serebral hemisferde sulkuslarda ödeme bağlı obliterasyon mevcuttur.

?

# Klinik takip:

- Hasta jeneralize tonik nöbet geçirmesi üzerine nörolojiye danışıldı. Anti-epileptik (fenitoin+levetirasetam) tedavi başlandı.
- Anti-ödem tedavisi verildi
- Trimetoprim/sulfametoksazol 80 mg TMP-400 mg SMX amp 3\*3 IV
- Seftriakson 1 gr. 2\*1, flukonazol 200 mg 1\*1 IV
- Steroid başlandı.

- CD4+ hücre sayısı: 90 mm<sup>3</sup>/hücre (%6)
- HIV RNA PCR: 164000 kopya/ml
- CMV DNA: 1990 IU/ml
- IGRA test: negatif
- COVID PCR: negatif

## 2016

- HIV RNA: 59600 kopya/ml
- CD4 hücre sayısı: 747 hücre/mm<sup>3</sup> (%25)

## 2017

- HIV RNA: 26900 kopya/ml
- CD4 hücre sayısı: 387 hücre/mm<sup>3</sup> (%18)

# Yatışın dördüncü günü

- Hastanın bilinci açıldı, nöbet geçirmedi.
- Solunum sesleri olağan, oksijen saturasyonu stabil seyretti.
- Nörolojik muayenesinde taraf bulgusu saptanmadı.

?

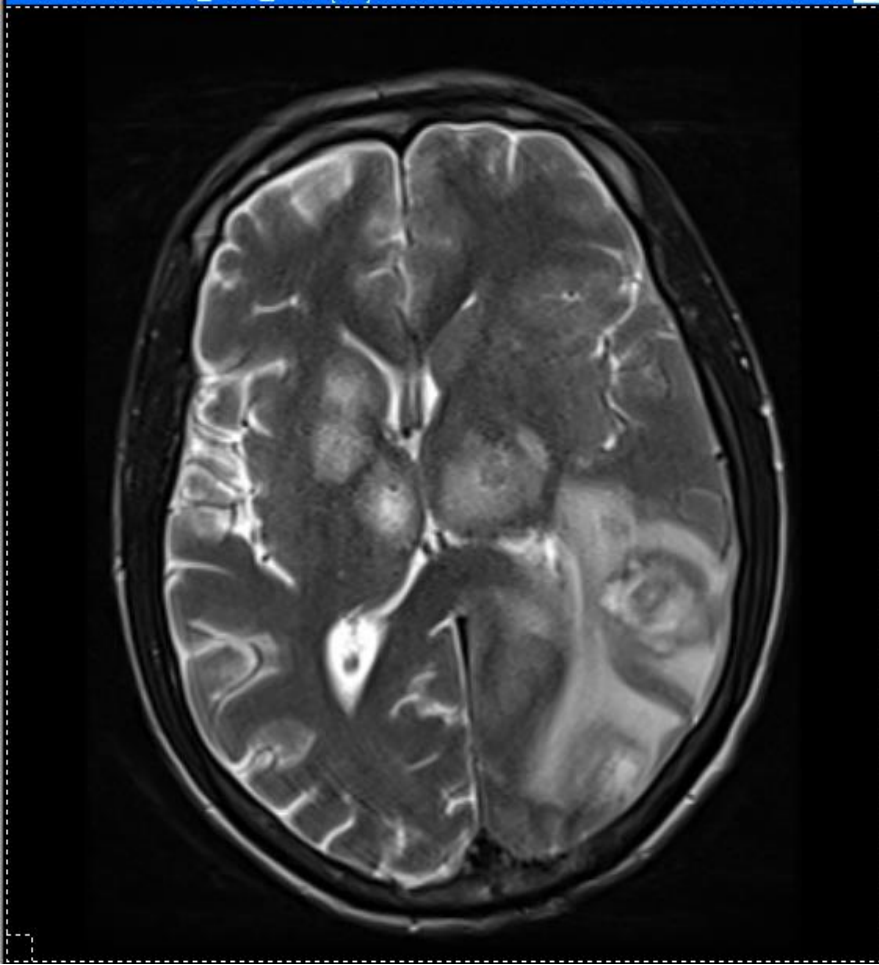
- Görme şikayeti olmayan hastanın, kontrol amaçlı Göz hastalıkları uzmanı bakışı istendi.
- Fundoskopik muayenede CMV retiniti tespit edildi.
- Hastaya valgansiklovir 450 mg tb. 2\*2 başlandı ve intravitreal gansiklovir enjeksiyonu yapıldı.



No.5 Color



## Tedavinin 16. günü



Sistemde yer alan tetkik ile kıyaslandığında lezyonların çevresindeki izlenen ödemin regrese olduğu izlenmiştir. Ayrıca kontrastlanma paterninde azalma izlenmektedir. Bulgular regresyon lehine değerlendirilmiştir.

# Tedavinin üçüncü haftası

- CD4+ hücre sayısı: 119 hücre/mm<sup>3</sup> (%11)
- HIV RNA 184000 kopya/ml
- CMV DNA: 239 IU/ml

ART başlama zamanı mı?

- Tenofovir alafenamid /emtrisitabin/  
bigtekgravir tb 1x1 tedavisi başlandı.

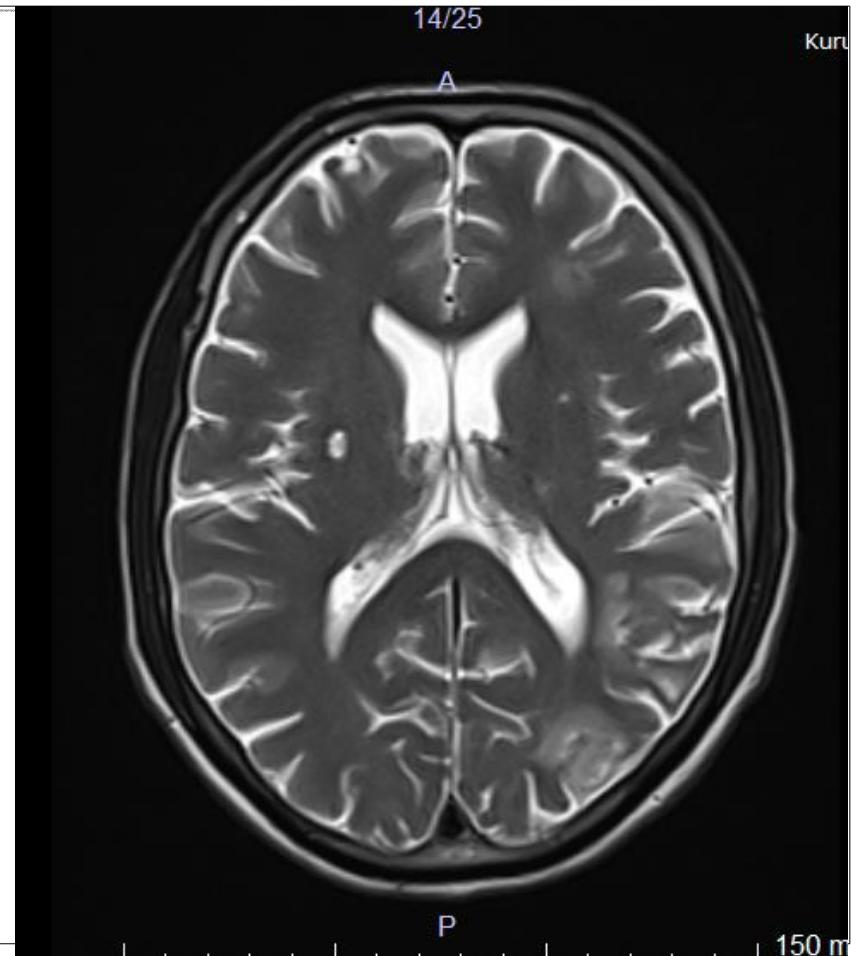
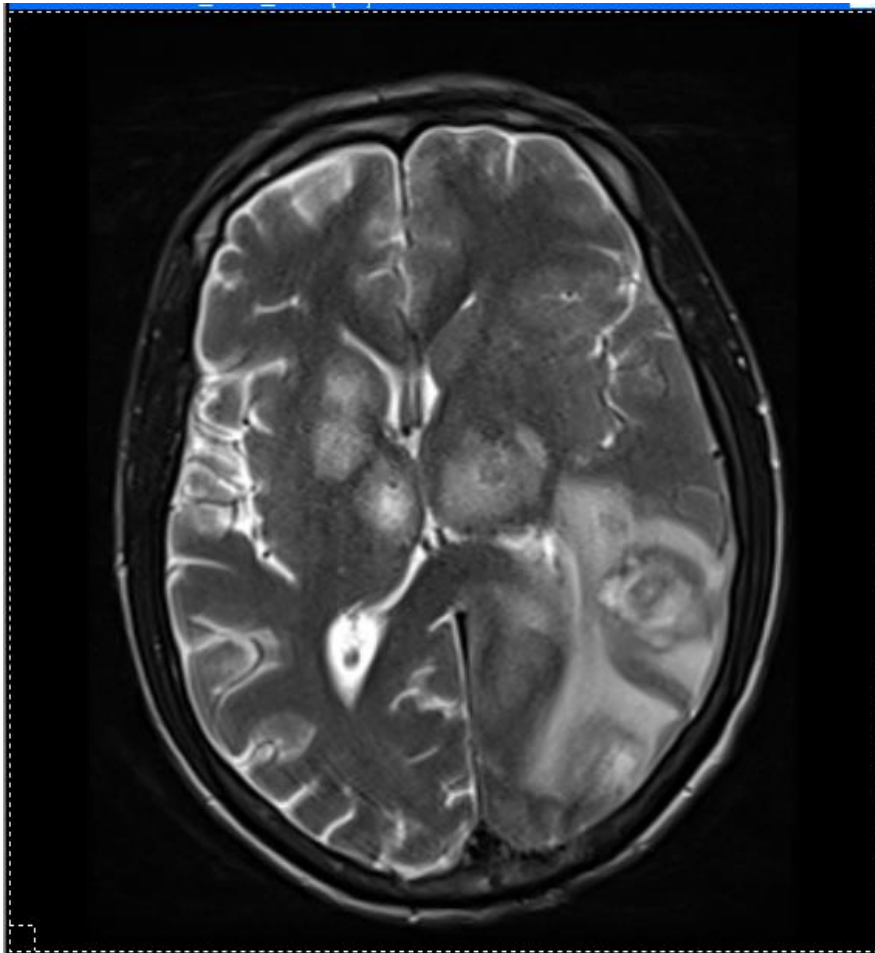
21. gün Kontrol fundoskopik bakısında göz hastalıkları tarafından CMV retinitinin gerilediği görüldü.



# Yatışın altıncı haftası

- TMP-SMX fort tb. 2x2
- Valgansiklovir 450 mg. tb 1x2 idame tedavisi
- Tenofovir alafenamid /emtrisitabin/  
bigtekgravir tb 1x1
- Keppra tb ile taburcu edildi.

# MR (5. ay)





- Bilateral derin beyaz cevherde özellikle subkortikal alanlarda , mezensefalon sağ yarısında ve sol serebellar hemisferde T1 ağırlıklı seride hipo, T2 ağırlıklı seride santrali hipo, periferinde geniş hiperintens ödem alanı izlenen post kontrast periferik sinyal artışı gösteren lezyonlar izlenmektedir.
- Takipte belirgin boyutsal regresyon izlenmektedir.
- Takipte yeni gelişen lezyon saptanmamıştır.



	<b>Tedavi başlangıç</b>	<b>1. Ay</b>	<b>2. Ay</b>	<b>3. Ay</b>	<b>6.Ay</b>
CD4 Hücre sayısı/mm3	119	131	213	150	128
CD4 % CD8 %	11 83	13 81	15 78	13 77	11 74
HIV RNA kop/mL	184000	28000	723	75	58
CMV DNA IU/L	1190	31100	239	40	388

# Hastanın klinik ve tanı durumuna göre sorularımız?

- Ensefalit ?
- Pnömoni ?
- Retinit ?
- AIDS?

Mortalite ve morbiditenin yönetilmesi

# HIV ile enfekte bireylerde SSS tutulumu

- Serebral toksoplazmoz
- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Kriptokok infeksiyonu
- CMV infeksiyonu
- SSS tüberkülozu
- Nokardiya enfeksiyonu
  
- Primer SSS lenfoması /maliniteler

# Serebral toksoplazmoz

- Dünyada HIV/AIDS hastalarının *T. gondii* seroprevalansı ile ilgili pek çok çalışma mevcut olup, seroprevalans %3-97 arasında değişmektedir
- Türkiye'de 2018 yılında yapılan bir çalışmada HIV/AIDS hastalarında *T. gondii* IgG seropozitifliği %43.5 olarak saptanmıştır.
- Ateş ve konfüzyon erken dönemde en sık görülen bulgulardır.
- Baş ağrısı, motor güçsüzlük, fokal nörolojik kusurlar, konuşma bozuklukları ve duyu kayıpları ile karşımıza çıkar.

Şenoğlu, Sevtap et al. "Toxoplasma gondii IgG Seroprevalence in Patients with HIV/AIDS." *Turkiye parazitoloji dergisi* vol. 42,3 (2018): 175-179. doi:10.5152/tpd.2018.5706

Dian, Sofiati et al. "Cerebral toxoplasmosis in HIV-infected patients: a review." *Pathogens and global health* vol. 117,1 (2023): 14-23. doi:10.1080/20477724.2022.2083977

# Tanı

- Toksoplazma IgG + (%3 hasta seronegatif olabilir)
- Beyin MR veya BT'de multipl kontrast tutan lezyon görülmesi
- BOS'tan *T.gondii* PCR bakılabilir (duyarlılığı yüksek %96-100, özgüllüğü düşük %50)
- Başlanan amprik tedaviye yanıt var (ilk 14 gün)

# Serebral toksoplazmos tedavisi

**Tablo 8.14. Serebral toksoplazmoz tedavisi<sup>a</sup>**

	<b>İlaç</b>	<b>Doz</b>	<b>Öneriler</b>
Primer tedavi	Pirimetamin	İlk gün 200 mg PO, sonra • $\geq 60$ kg; 1 x 75 mg/gün PO • $< 60$ kg: 1 x 50 mg/gün PO	» Kemik iliği toksisitesi özellikle nötropeni açısından takip edin.
	+ Sülfadiyazin	• $\geq 60$ kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV • $< 60$ kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV	» Sülfadiyazin, kristalüri yapabilir, ürolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	+ Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	

Alternatif tedavi	Pirimetamin +	İlk gün : 200 mg PO, sonra • $\geq 60$ kg; 1 x 75 mg/gün PO • $< 60$ kg: 1 x 50 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nütropeni açısından takip edin.
	Klindamisin +	4 x 600-900 mg/gün PO/IV	
Alternatif tedavi	Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	Eğer oral yolla tedavi mümkün değilse tercih edilir
	<b>veya</b> TMP-SMZ	2 x 5 mg TMP/kg/gün IV/PO 2 x 25 mg SMZ/kg/gün IV/PO	
Alternatif tedavi	<b>veya</b> Pirimetamin +	İlk gün : 200 mg PO, sonra • $\geq 60$ kg; 1 x 75 mg/gün PO • $< 60$ kg: 1 x 50 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nütropeni açısından takip edin.
	Atovakon +	2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile)	
	Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	
Alternatif tedavi	<b>veya</b> Sülfadiazin +	• $\geq 60$ kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV • $< 60$ kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV	» Sülfadiazin, kristalüri yapabilir, ürolitiazis ve böbrek yetmezliğine yol açabilir. Hidrasyon gereklidir. » Böbrek fonksiyonlarını, mikrohematüri ve kristalüri açısından idrar sedimentini kontrol edin
	Atovakon	2 x 1500 mg/gün PO (gıda ile)	
	<b>veya</b> Pirimetamin +	İlk gün : 200 mg PO, sonra • $\geq 60$ kg; 1 x 75 mg/gün PO • $< 60$ kg: 1 x 50 mg/gün PO	
Alternatif tedavi	Azitromisin +	1 x 900-1200 mg/gün PO	Kemik iliği toksisitesi, özellikle nütropeni açısından takip et.
	Folinik asit	1 x 10-15 mg/gün PO	

# Tedavi süreci

- Başlanan tedaviye yanıt klinik olarak ve 14 gün sonra yapılan görüntüleme tetkikleri ile yorumlanır.
- Yanıt alınan hastada en az altı hafta tedaviye devam edilir ve ART'ye iki haftadan sonra başlanması önerilir.



# Sekonder profilaksi

- TMP-SMX fort tb. 2x1
- CD4 T hücre sayısı 6 aydan uzun süre  $\geq$  200 hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinde seyrettiğinde sekonder profilaksi kesilebilir.
- MR'de lezyon görülmesi durumunda CD4 T lenfosit sayısı  $\geq$ 200 hücre/mm<sup>3</sup> bile olsa nöks gözlenebileceğinden, profilaksiye devam edilebilir

# Primer profilaksi

- Toksoplazma IgG pozitif ve CD4+ T hücresi  $\leq 200$  hücre/mm<sup>3</sup> olan tüm olgulara primer profilaksi önerilir.
- İlk seçenek TMP-SMX fort tb. 1x1
- CD4+ T hücre sayısı 3 ay süreyle  $\geq 200$  hücre/mm<sup>3</sup> ya da  $>100$  hücre/mm<sup>3</sup> ve HIV RNA 3 aydan uzun bir süre saptanabilir seviyenin altında seyrettiğinde kesilebilir.

# Pnömoni

- PCP
- Nefes darlığı, ateş ve nonprodüktif öksürükle karakterize interstisyel pnömoni yapar.
- CD4 T lenfosit sayısının  $<200$  hücre/mm<sup>3</sup> olması, daha önce PCP geçirilmiş olması, ağızda mantar enfeksiyonu öyküsü ve plazma HIV RNA düzeyinin yüksek olması, PCP için risk faktörü kabul edilmektedir.

**Tablo 8.16. Pneumocystis jirovecii pnömonisinin tedavisi**

İlaçlar ve dozları	Süre
<i>Tercih edilen</i>	21 gün
Trimetoprim 15-20 mg/kg / sülfametoksazol 75-100 mg/kg	
<i>Alternatif</i>	
Trimetoprim 15 mg/kg + dapson 100 mg/kg	
<b>veya</b>	
Trimetoprim 15 mg/kg + klindamisin 3 x 600 mg	
<b>veya</b>	
Klindamisin 3 x 600 mg + primakin	
<b>veya</b>	
Pentamidin 4 mg/kg/gün	

*Not: Başvuru sırasında PaO<sub>2</sub> düzeyi <70 mmHg olan hastalarda, antimikrobiyal tedavi başlanmasıyla yangısal süreçlerin artması sonucunda solunum yetmezliği gelişmesini önlemek amacıyla tedaviye, vücut ağırlığına bakılmaksızın 80 mg prednizolon eklenmeli ve bu tedaviye azalan dozlarda 21 gün devam edilmelidir.*

# CMV Retiniti

- Sitomegalovirüs (CMV) ciddi immün süpresyonu olan HIV ile enfekte hastalarda dissemine veya lokal tutulum yapabilen bir virüsüdür.
- CMV'nin neden olduğu organ tutulumu tipik olarak CD4 T lenfosit sayı  $<50$  hücre/mm<sup>3</sup> olan ciddi immunsüpresyonlu hastalarda görülür.
- HIV ile enfekte hastalarda CMV en sık retinit şeklinde ortaya çıkar.

- Hastaların üçte ikisinde tek taraflı tutulum görülür, ancak pek çok hastada nihai tutulum bilateraldir.
- Hastalar asemptomatik olabilir veya uçuşmalar, skotom veya periferik görme alanı defektleri gelişebilir.
- CMV retinitisi nekrotizan bir retinittir ve oftalmolojik bulguları tipiktir; retinal hemorajiyle birlikte olan veya olmayan atılmış pamuk görünümünde lezyonlar mevcuttur.
- CMV retinitisinin tanısı oftalmoskopik muayenede karakteristik retinal lezyonların görülmesi ile konur.

**Tablo 8.1. Sitomegalovirüs enfeksiyonlarının tedavisi.**

<b>CMV Retiniti</b>	
<b>Başlangıç tedavisi (ardından idame tedavisine geçilmelidir)</b>	
<b>Görmeyi tehdit eden ani lezyonlar için (intravitreal tedavinin mutlaka sistemik bileşeni olmalıdır) *</b>	
Tercih edilen tedavi	Gansiklovirin intravitreal enjeksiyonu (2 mg/enjeksiyon) veya foskarnetin intravitreal enjeksiyonu (2,4 mg/enjeksiyon), 7-10 günde 1-4 doz <b>beraberinde</b> Valgansiklovir 2 x 900 mg/gün, PO, 14-21 gün, ardından 900 mg/gün idame
Alternatif tedavi	Yukarıda belirtilen intravitreal enjeksiyonlardan birisi <b>beraberinde</b> Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün, ardından 5 mg/kg/gün <b>veya</b> Gansiklovir 2 x 5 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün, ardından valgansiklovir 900 mg/gün, PO <b>veya</b> Foskarnet 3 x 60 mg/kg/gün veya 2 x 90 mg/kg/gün, IV, 14-21 gün, ardından 90-120mg/kg/gün, IV <b>veya</b> Sidofovir 5 mg/kg/hafta, IV, 2 hafta, ardından 5 mg/kg/hafta, IV, ilaçtan önce ve sonra izotonik sıvı ile hidrasyon ve ilaç dozundan 3 saat önce probenesit** 2 gr, PO ve ilaç dozundan 2 saat sonra probenesit 1 gr, PO ve ilaç dozundan 8 saat sonra probenesit 1 gr, PO (toplam 4 gr) verilmeli (sülfa alerjisi olan hastalarda sidofovir rejiminden kaçınmak gereklidir, çünkü probenesit ile çapraz hipersensitivite görülebilir)

- CMV tedavisi en az 3-6 ay sürdürülür ve lezyonlar inaktif hale gelinceye ve CD4 T lenfosit sayısı 3-6 ay boyunca  $>100$  hücre/mm<sup>3</sup> düzeyinde sabitleninceye dek idame tedavisi verilir.
- Oftalmolojik konsültasyondan sonra, CD4 T lenfosit sayısına, lezyonun yerine, diğer gözün durumuna göre idame tedavisinin kesilmesine karar verilir; daha sonra 3 ayda bir oftalmolojik kontrollerin yapılması önerilir.



**Teşekkürler**