

Zor Olgularda HIV Yönetimi

OLGU SUNUMU

DR.ELİF ÇOBAN

SBÜ ANTALYA EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ KLİNİĞİ

12.TÜRKİYE EKMUD BİLİMSEL KONGRESİ

21.05.2024

OLGU

- 30 yař, erkek
- Üniversite mezunu, çalışmıyor
- Antalya' da yaşıyor, Biseksüel
- Bir aydır giderek artan nefes darlığı, kuru öksürük şikayeti ile başvurduğu dış merkezde anti HIV (+) saptanması üzerine merkezimize sevk
- Öz geçmiş ve soy geçmişinde özellik Ø
- Sigara, alkol ve madde kullanımı Ø

OLGU...FM

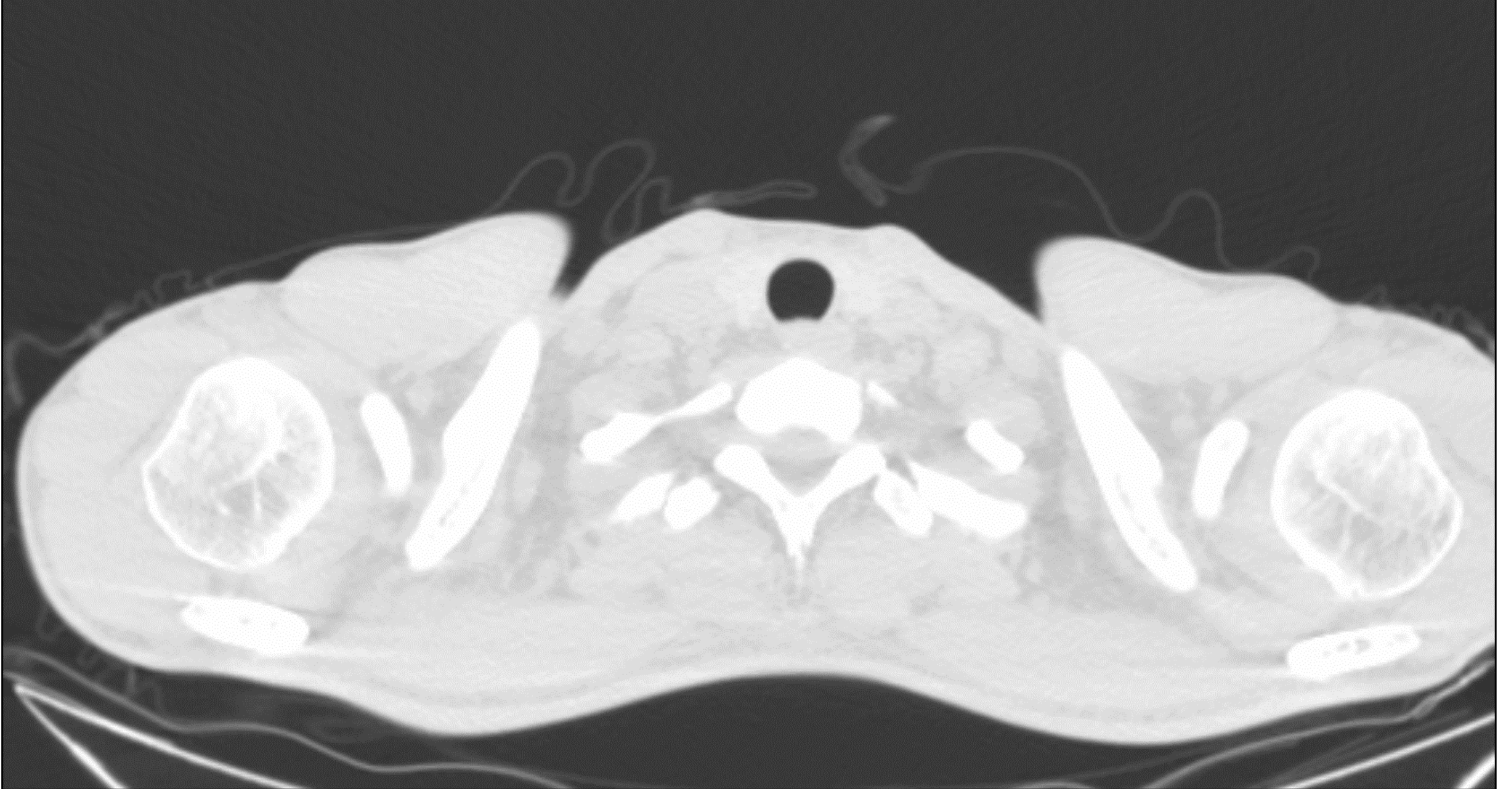
- Bilinç açık, koopere-oryante
- Ateş 36,5°C, TA:115/70 mmHg, Nb 98/dk, SpO2 %95 (oda havasında)
- Kaşektik görünümde... 16 kilo/8 ayda kaybı (+)
- Akciğer bazallerinde ral (+)
- Diğer sistem muayeneleri normal

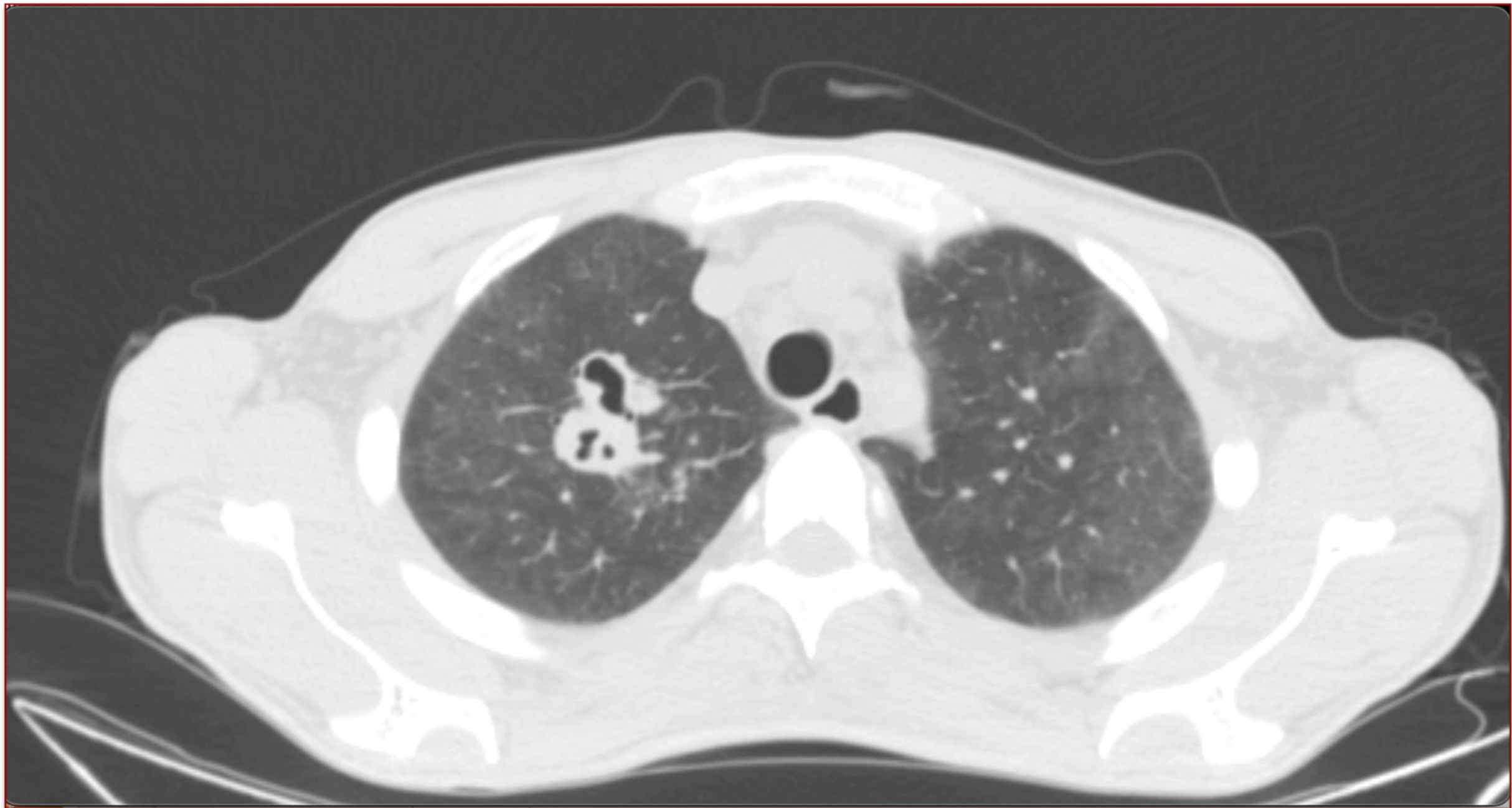
Laboratuvar

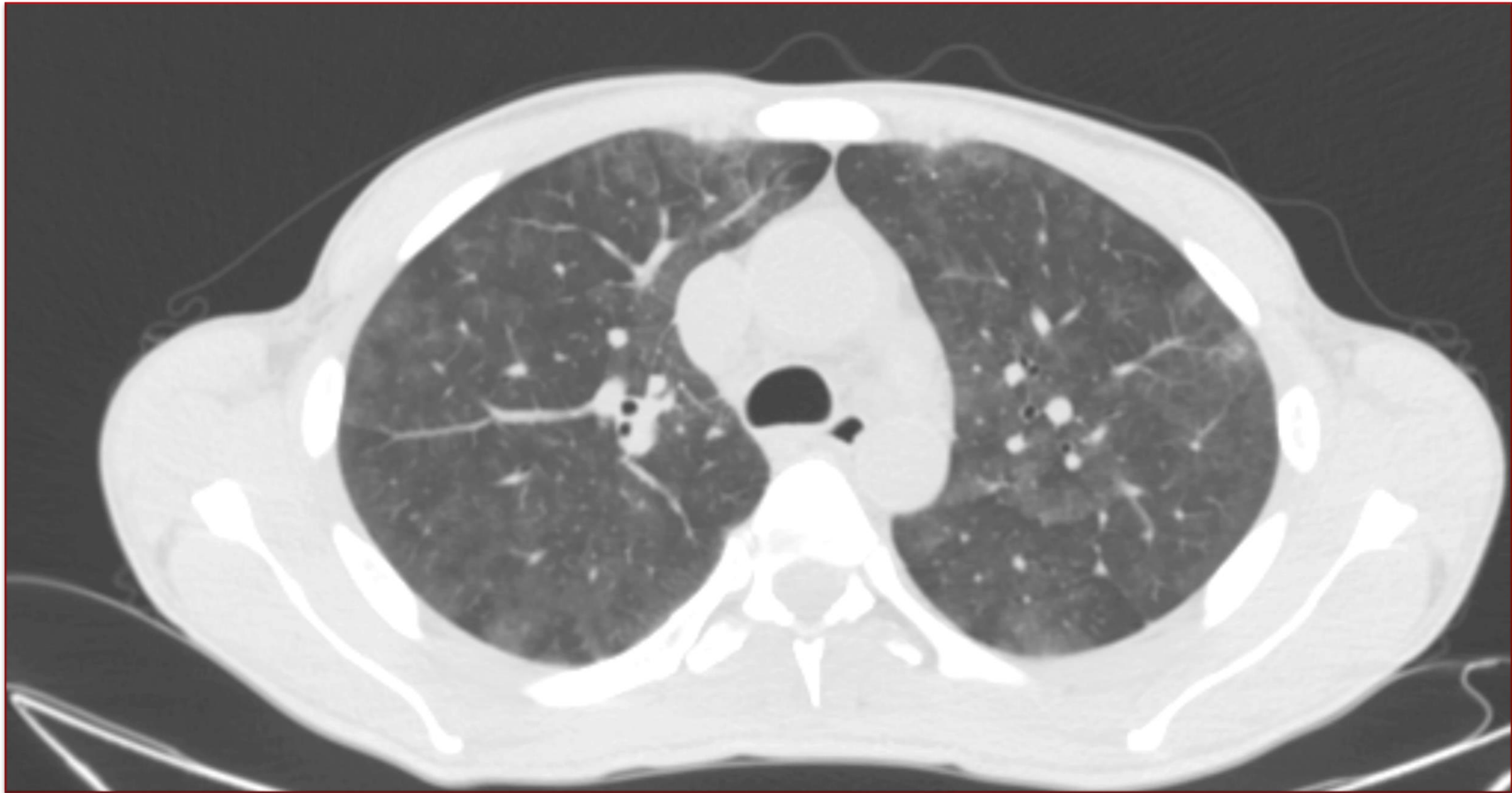
Tetkik Adı	Sonuç	Birim	Referans Aralığı
Lökosit	11,7 ↑	10 ³ /mm ³	4 - 10,5
Nötrofil	10,64 ↑	10 ³ /mm ³	1,82 - 7,42
Lenfosit	0,37 ↓	10 ³ /mm ³	0,85 - 3
Lenfosit %	3,2		57,7
Hgb	9,3		18
Trombosit	350		450
Glikoz	84		96
Kreatinin	0,81		1,25
ALT	113		40
AST	55 ↑	U/L	10-50
LDH	532 ↑	U/L	<248
CRP	7,1 ↑	mg/dL	0-5
Prokalsitonin	0,06(düşük risk)	ng/ml	0-2

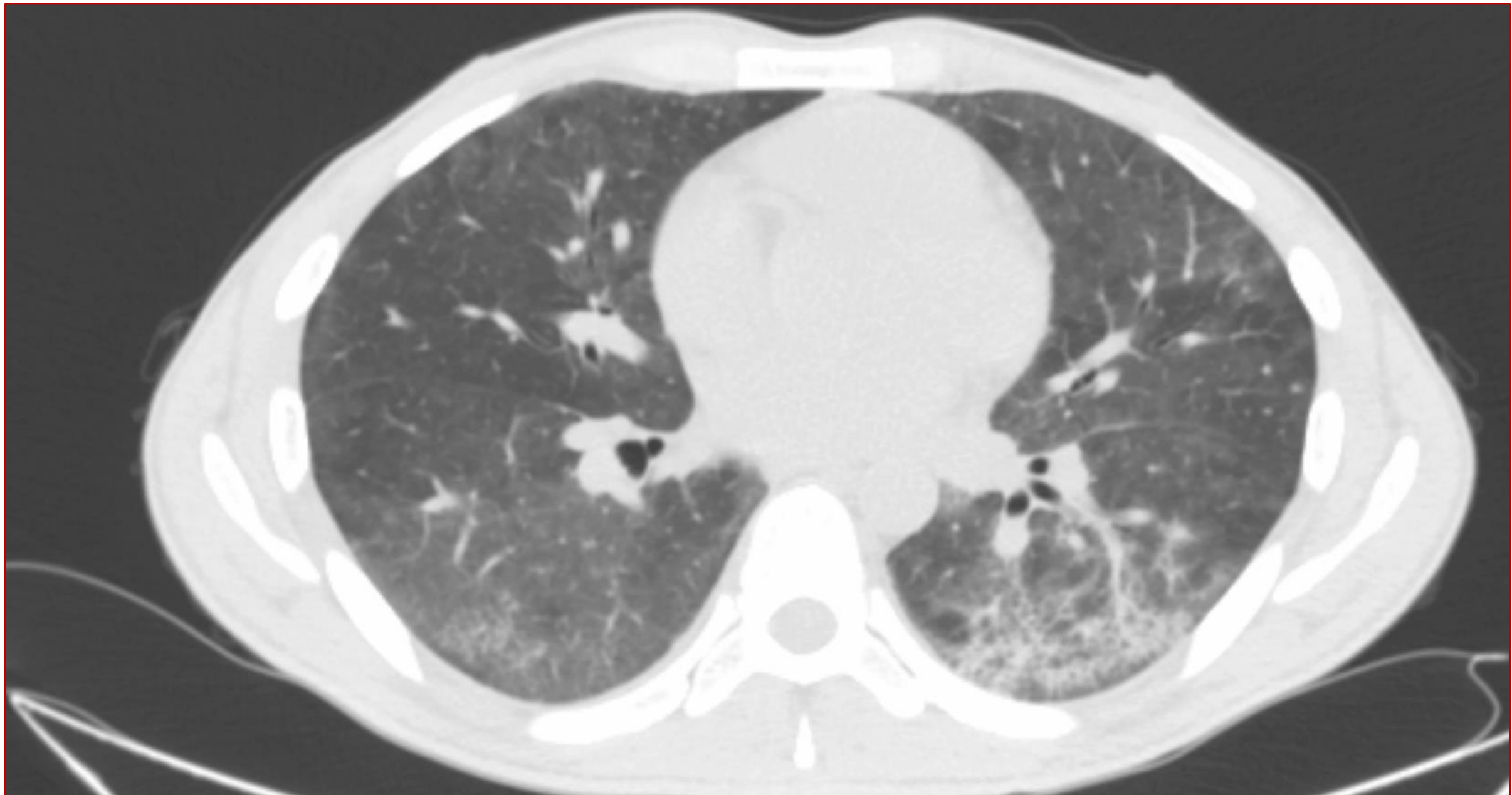
CD4 % 1
CD8 % 14
CD4 4/mm³

GÖRÜNTÜLEME









Ön Tanılarımız?

- PCP
- Viral pnömoni
 - İnfluenza?
 - COVID?
 - CMV?
- Bakteriyel pnömoni
- Tüberküloz
- ...

1 aydır giderek artan dispne
Non-produktif öksürük
LDH>500
Bilateral diffüz interstisyel infiltrasyon

PCP
trimetoprim/
sulfametaksazol
15 mg/kg/gün iv

Ayırıcı Tanı

- Balgam kültürü normal solunum yolu florası
- Kan kültüründe üreme Ø

(M) Solunum Paneli (4)

Tetkiki İsteyen:

ENFEKSİYON HAST. VE KLİN. MİKRO.-K (M)

<u>Tetkik Adı</u>	<u>Sonuç</u>
İnfluenza A virüs PCR	Negatif
İnfluenza B virüs PCR	Negatif
Respiratuvar sinsityal virüs (RSV) PCR	Negatif
Covid-19 (SARS-CoV-2) PCR	Negatif

Quantiferon belirsiz, mitojen tüpünde yanıt saptanmadı



Bronkoskopi

Hasta kolonoskopi sonrası yatışının
7.gününde tedavi ret ile hastaneden
ayrıldı...PCP tedavisi reçete edildi

8 Gün Sonra...

- Beş gündür olan konuşmada yavaşlama ara ara olan 5-10 dk süren tepkisizlik şikayeti ile tekrar başvuru
- Nefes darlığı şikayeti azalmış, öksürük şikayeti devam etmekte, ishali gerilemekle beraber devam etmekte
- FM'de GD orta, bilinç açık, semi-koopere
- Yer, kişi, zaman oryantasyonu bozulmuş
- Vitalleri stabil, Spo2 %96
- IR +/- , Pupiller izokorik,
- Kas kuvveti tüm ekstremitelerde 5/5 , Meninks irritasyon bulgusu yok
- Bilateral AC bazallerinde ral

Tetkik Adı	Sonuç	Birim	Referans Aralığı
Lökosit	11,7→6,9	10 ³ /mm ³	4 - 10,5
Nötrofil	10,64 →6,04	10 ³ /mm ³	1,82 - 7,42
Lenfosit	0,37→0,23	10 ³ /mm ³	0,85 - 3
Hgb	9,3→9,8	g/dL	13,5 - 18
Trombosit	350→168	10 ³ /mm ³	150 - 450
Kreatinin	0,81→0,7	mg/dL	0,84-1,25
ALT	113 →149	U/L	0-50
AST	55→54	U/L	10-50
LDH	532→191	U/L	<248
CRP	7,1→0,5	mg/dL	0-5
Prokalsitonin	0,06→0,08	ng/ml	0-2

- Konuşma ve bilişsel fonksiyonlarında yavaşlama
- Yeni gelişen JTK nöbet
- 10 dakikalık epizotlarla seyreden tepkisizlik
- Kontrastsız Beyin BT'de akut patoloji saptanmadı,
KİBAS bulgusu yok

CD4 4/mm³

HIV RNA 677.851 kp/ml

Tedavi naif hasta

ÖN TANILAR

- Progresif multifokal lökoensefalopati(JC Virüs)
- CMV nörolojik tutulum
- HIV ensefalopatisi
- Nörosifiliz
- Santral sinir sistemi tüberkülozu
- Toksoplazma ensefaliti
- Primer santral sinir sistemi lenfoması
- Kriptokok menenjit
- Beyin apsesi

...

NE YAPALIM?

LP

Yatışın 1. Günü LP

BOS Hücre Sayımı (hücre/mm ³)	BOS Glukoz/Eş Zamanlı Kan Şekeri	BOS Protein (mg/dl)
WBC 0 RBC 8960	62/99	140

- BOS kültüründe üreme yok
- BOS mantar kültüründe üreme yok

(M) Menenjit Paneli (BOS)

Tetkiki İsteyen:

ENFEKSİYON HAST. VE KLİN. MİKRO.-K (M)

<u>Tetkik Adı</u>	<u>Sonuç</u>	<u>Durum</u>	<u>Birim</u>	<u>Referans Aralığı / Karar Sınırı</u>
Escherichia coli K1	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Haemophilus influenzae	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Listeria monocytogenes	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Neisseria meningitidis (encapsulated)	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Streptococcus agalactiae	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Streptococcus pneumoniae	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Mycoplasma pneumoniae	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Streptococcus pyogenes	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Enterovirus	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Herpes simplex virus 1	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Herpes simplex virus 2	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Human herpes virus 6	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Human parechovirus	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Varicella zoster virus	Negatif	[ED]		NEGATIVE
Cryptococcus neoformans/gattii	Negatif	[ED]		NEGATIVE

Hastanın ilk yatışındaki tetkikleri...

Herpes Simpleks Tip 1/2 IgG	10,26 (POZITIF)	Toxo IgM	0,280 (NON REACTIVE)	Brucella aglütinasyon testi (Rose Bengal)	NEGATIF
Herpes Simpleks Tip 1/2 IgM	0,17 (NEGATIF)	CMV IgM	0,20 (NON REACTIVE)	Brucella Capt Testi	NEGATIF
EBV VCA IgM	0,20 (NEGATIF)	Rubella IgM	0,22 (NON REACTIVE)	Treponema pallidum hemaglütinasyon (TPHA)	NEGATIF
EBV VCA IgG	9,65 (POZITIF)	Toxo IgG	<0,130 (NON REACTIVE)	VDRL-RPR	NEGATIF
Varicella zoster virus (VZV) Ig G	3,81 (POZITIF)	CMV IgG	29,25 (REACTIVE)	Tüberküloz PCR (Balgam)	MTB Saptanmadı
Varicella Zoster Virüs (VZV) IgM	0,08 (NEGATIF)	Rubella IgG	>500,0 (REACTIVE)	Tüberküloz PCR (İdrar)	MTB Saptanmadı
		Quantiferon TB		BELİRSİZ	
				MİTOJEN TÜPÜNDE YANIT SAPTANMADI	

Hastanın İlk Yatışındaki BAL/Kolonoskopi Sonuçları...

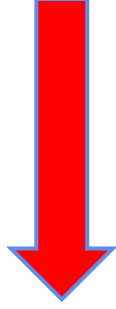
- BAL Kültürü patojen bakteri üremedi
- BAL TBC kültür üreme \emptyset
- BAL TBC PCR negatif
- **BAL CMV DNA 148.933 kopya/ml**
- BAL Patoloji: Bening sitoloji, hücre bloğunda mikroorganizmaya rastlanmadı
- **Serum CMV DNA 313.526 kopya/ml**
- **Kolonoskopi: Çıkan kolonda 2x4 cm üzeri fibrinli etrafı eritemli frajil lezyon**
- Kolon doku TBC PCR negatif
- **Kolon doku CMV DNA <593 kopya/ml**
- Kolon Patolojisi sonuçlanmadı

CMV tedavisi
verelim mi?



Trimetoprim/sulfametaksazol Tedavisinin 15. Günü

- Hastanın pulmoner semptomlarında gerileme (+)
- Kuru öksürük
- Nefes darlığı
- AC bazalarında ral azaldı
- Oda havasında SpO₂ %96



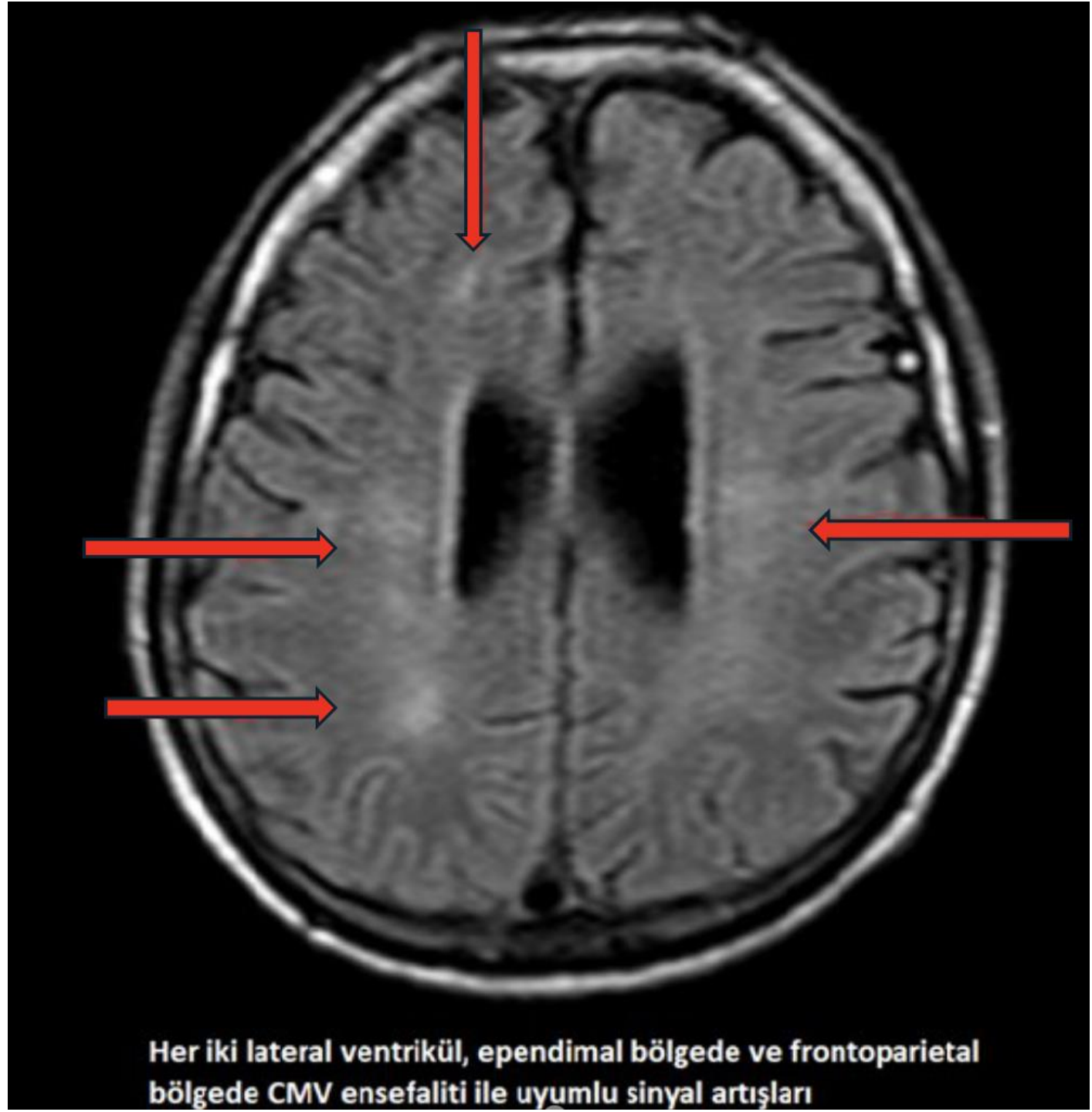
LP sonrası hastaya
Dolutegravir-Emtricitabin-TDF

Trimetoprim/sulfametaksazol tedavisine
kaldığımız yerden devam ...

JC Virüs PCR(BOS) Viral Yük Saptanmadı
Tüberküloz PCR
(Bos) MTB SAPTANMADI

BOS HIV RNA 81665 kopya/ml

CMV PCR(BOS) DNA Detected, quantity equal
to 173286copies/mL,



Her iki lateral ventrikül, ependimal bölgede ve frontoparietal bölgede CMV ensefaliti ile uyumlu sinyal artışları

Kolon Bx Sonucu

Makroskopi:

En büyüğü 0,6 cm, en küçüğü 0,2 cm çapta 4 adet biyopsi materyali.4PT.1B.

Yorum: Olguda yapılan immünohistokimyasal çalışmada **CMV boyası ile lamina propriada izlenen viral inklüzyon benzeri yapılarda (+) boyanma tespit edilmiştir.** panCK ile epitele sınırlı bir boyanma mevcuttur. CD34 ile normal bir boyanma paterni izlenmiştir. S100 ile spesifik bir boyanma yoktur. Yapılan histokimyasal çalışmada MT ile normal bir boyanma paterni mevcuttur. PAS ve GMS ile spesifik bir boyanma izlenmemiştir.

Bulgular: HIV(+) PCP pnömoni nedenli takipli. Görüntülemelerde kolon kalınlık artışı mevcut olup CMV koliti? malignite açısından biyopsi alındı.

Tanılar: CMV KOLİTİ İLE UYUMLU HİSTOPATOLOJİK BULGULAR VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BOYANMA PATERNİ; KOLON, BİYOPSİ

Kanıtlanmış veya kesin

Yüksek olası

CMV retinitisi

CMV retinitisi tanısında deneyimli bir oftalmolog tarafından karakteristik oftalmolojik bulguların görülmesi.
Atipik prezentasyon veya deneyimli oftalmolog olmadığı durumlarda, tanı CMV'nin vitreus sıvısında NAT ile belgelenmesi ile desteklenmelidir.

Tanımlanmamış

Göz Hastalıkları Konsültasyonu Fundus muayenesinde CMV retinitisi \emptyset

CMV ensefaliti

SSS semptomlarına ilaveten CMV'nin SSS doku biyopsisinde histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immünohistokimya, insitu hibridizasyon veya KNAT ile belgelenmesi

SSS semptomlarına ilaveten CMV'nin BOS'da gösterilmesi (görünür kan bulaşı olmadan) ve anormal görüntüleme bulguları olması.

Kanıtlanmış veya kesin

Yüksek olası

Gastrointestinal CMV hastalığı

Alt ve/veya üst gastrointestinal semptomların varlığı ve makroskopik mukozal lezyonların varlığı ile birlikte CMV'nin dokuda histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immünohistokimya veya DNA hibridizasyonu ile belgelenmesi.

Alt ve/veya üst gastrointestinal semptomların varlığı durumunda, makroskopik mukozal lezyonlar olmaksızın, CMV'nin dokuda belgelenmesi. CMV'nin kanda NAT veya antijenemi ile

immünohistokimya veya DNA hibridizasyon teknikleri ile belgelenmesi.

tespiti veya CMV DNA'nın NAT ile tespiti.

CMV hepatiti

Anormal karaciğer fonksiyon testlerine ilave olarak CMV'nin karaciğer dokusunda histopatoloji, virüs izolasyonu, hızlı kültür, immünohistokimya veya DNA hibridizasyon teknikleri ile belgelenmesi ve diğer hepatit nedenlerinin dışlanması.

Tanımlanmamış



Gansiklovirin 3. Haftası

- Hastanın ishal şikayeti kalmadı
- Öksürük şikayeti geçti
- AST, ALT geriledi



CMV koliti+ pnömonisi+ hepatiti
gansiklovire yanıtı

FAKAT...

- Nöbetlerin sıklığı ve süresi giderek arttı
 - Anti-epileptik tedavi altında
- Bilişsel fonksiyonları giderek kötüleşti
 - Apatik
 - Konuşamama
 - Uyku hali
- Sol üst ve alt ekstremitelerde motor kuvvet kaybı (2/5) gelişti

Gansiklovirin 3. Haftası

EMG Alt ekstremitelerde proksimalinde miyopati ile uyumlu bulgu (+)

Servikal-Torakal-Lomber

MRG Miyelit saptanmadı

Nörolojik tablo kötüleşmekte...
Hasta elimizin altından kayıp gidiyor
Endişeli bir aile ve hekim
Gözden kaçırdığımız bir durum mu var?

**TEKRAR
LP**



	28.08.23	15.09.23	Gansiklovir 18.Gün
BOS Hücre Sayımı (Hücre/mm ³)		Wbc:0 Rbc:8960	Wbc:4 (% 100 MN) Rbc:0
BOS Glukoz/Eş Zamanlı Kan Şekeri		62/99	42/119
BOS Protein (mg/dl)		140	151
		DTG+TDF+FTC Başlandı	
		Gansiklovir Başlandı	
BOS CMV DNA (kopya/ml)		173.286	161.435
BOS HIV RNA (kopya/ml)		81.665	47.412
Serum CMV DNA (kopya/ml)	313.526	121.665	2006
BAL CMV DNA(kopya/ml)	148.933	Pulmoner semptomlar düzeldi	
Kolon CMV DNA(kopya/ml)	<593	Kolit bulgusu kalmadı	



Neden Nörolojik Tablo Kötüleşiyor? BOS'daki CMV Viral Yükü Neden Kontrol Edemiyoruz?

II. Mutations (Substitutions, Insertions and Deletions)

- Gansiklovir direnci?
- SSS yetersiz geçiş?
- Kombine tedavi ihtiyacı?
- Geç yanıt?
- Mortalite yüksek?

UL97: No Mutations found!

III. Alignmentgraph



Gansiklovirin BOS'a Geçişi?

Literatürde çok az veri var...

Plasma and CSF pharmacokinetics of ganciclovir in nonhuman primates

B M Serabe ¹, D J Murry, R Dauser, J Nuchtern, J Durfee, L McGuffey, S Berg, S M Blaney

Affiliations + expand

PMID: 10100598 DOI: [10.1007/s002800050916](https://doi.org/10.1007/s002800050916)

Results: Peak plasma **ganciclovir** concentrations ranged from 18.3 to 20.0 microg/ml and the mean plasma AUC was 1075+/-202 microg/ml x min. Disappearance of **ganciclovir** from the plasma was biexponential with a distribution half-life (t(1/2)alpha) of 18+/-7 min and an elimination half-life (t(1/2)beta) of 109+/-7 min. Total body clearance (CITB) was 9.4+/-1.6 ml/min/kg. The mean **CSF ganciclovir** AUC was 168+/-83 microg/ml x min and the mean peak **CSF** concentration was 0.7+/-0.3 microg/ml. The ratio of the AUCs in **CSF** and plasma was 15.5+/-7.1%.

Gansiklovir Foskarnet Kombine Tedavi

- CMV nörolojik hastalığının tedavisine yönelik prospektif randomize çalışma yok
- CMV nörolojik hastalığı olan birçok hastada görülen kötü sonuçlar nedeniyle ikili tedavi önerilmekte



Encephalitis/Myelitis	ganciclovir foscarnet	5 mg/kg bid iv 90 mg/kg bid iv	Treat until symptoms resolved with clearance of CMV-DNA in CSF, then secondary prophylaxis Some experts recommend ganciclovir combined with foscarnet especially in progressive or relapsing cases
-----------------------	--	-----------------------------------	---

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV

Updated: July 01, 2021

Reviewed: January 10, 2024

Managing CMV Neurological Disease

- Doses are the same as for CMV retinitis.
- **Treatment should be initiated promptly.**
- Combination of ganciclovir IV plus foscarnet IV to stabilize disease and maximize response **(CIII)**.
- Optimal duration of therapy has not been established.
- The role of oral valganciclovir has not been established.
- Optimize ART to achieve viral suppression and immune reconstitution **(BIII)**.

CMV Ensefalitinde Mortalite Yüksek Mi?



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Journal of the Neurological Sciences

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jns



Review Article

Ganciclovir and foscarnet dual-therapy for cytomegalovirus encephalitis: A case report and review of the literature



Adam Baghban*, Maricar Malinis

Department of Medicine, Section of Infectious Diseases, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, United States

- CMV ensefalit vakaların değerlendirildiği bir derleme
- 2007-2017
- Toplam 48 vaka
 - Allojenik KIT 47.9% (n:23)
 - HIV %12.5 (n:6)
 - Solid organ nakilli 2 hasta
 - Diğer vakalar immunkompetan

Tedavide

- GCV+FOS 15/48(%31.25)
- GCV 11/48(%22.9)
- FOS 6/48(%12.5)

Son durum

- Ölüm veya bakım hastası %56.26
- Kısmi nörolojik iyileşme %16
- İyileşme %27.74

Risk factor	Diagnostic Criteria	Treatment	Duration	Outcome
Patient 1: Kidney transplant Patient 2: Allogeneic SCT, GVHD Patient 3: HIV/AIDS	Patient 1: Altered mental status, MRI with high signal lesions in the subependymal and periventricular white matter, CSF CMV PCR 1734 copies/ml Patient 2: Altered mental status, MRI with high signal lesions in the subependymal and periventricular white matter, tumefactive lesions in the right insula and hippocampus, CSF CMV PCR 70,000 copies/ml Patient 3: Fever and altered mental status, MRI with circumventricular, curvilinear FLAIR hyperintensities, subependymal DWI lesions, CSF CMV PCR 800,000 copies/ml	Patient 1: FOS Patient 2: GCV and FOS Patient 3: GCV and FOS	Not provided	Patient 1: Death Patient 2: Severe neurologic sequelae Patient 3: Focal neurologic sequelae
<p>SONUÇ</p> <p>CMV ENSEFALİTİ CİDDİ MORBİDİTE VE MORTALİTE RİSKİ TAŞIMAKTA KOMBİNE TEDAVİ ÖNERİLİYOR...</p>				
HIV/AIDS	Fever, headache, T2 and FLAIR hyperintensity in left basal ganglia, temporal and occipital areas and left cerebellum Lympho-monocytic pleocytosis CSF CMV PCR 194,380 copies/ml, 1 log higher than serum	GCV 5 mg/kg IV BID	14 days with relapse and re-treatment	Recovery
HIV/AIDS	Central amenorrhea, followed by gait disturbance and cognitive decline, MRI with periventricular white matter hyperintensities, qualitative CSF CMV PCR positive	GCV and FOS	Not specified	Recovery

**Gansiklovir 17.Gününde
Tedaviye Foskarnet 3x60mg/kg Eklendi**

Foskarnet

- AIDS hastalarında; CMV retinitinin indüksiyon ve idame tedavisinde
- İmmunsuprese hastalarda klinik olarak asiklovire cevap vermeyen mukokutanöz HSV enfeksiyonlarında endike
- Endikasyon dışı onay alınarak hastaya verildi



GANSİKLOVİR FOSKARNET KOMBİNE TEDAVİ

-Gansiklovir, Foskarnet kombine tedavinin **36.saatinde** hastanın paralizi bulgularında, bilişsel fonksiyonlarında düzelme izlendi, takiplerinde nöbeti gelişmedi

-Kombine tedavinin 14.günde BOS CMV DNA 1764 kopya/ml'ye geriledi,

-24.gününde MR'da CMV ensefaliti ile uyumlu lezyonlar kayboldu

	28.08.23	15.09.23	Gansiklovir 18.Gün	GCV+FOS 14.Gün	GCV+FOS 22.Gün	GCV+FOS 49.Gün
BOS Hücre Sayımı (Hücre/mm3)		Wbc:0 Rbc:8960	Rbc:0 Wbc:4 (%100 MN)	Rbc:0 Wbc:4(%100 MN)	Rbc:1000 Wbc:2	Rbc:0 Wbc:4
BOS Glukoz/Eş Zamanlı Kan Şekeri		62/99	42/119	40/110	37/98	42/90
BOS Protein (mg/dl)		140	151	92	58,6	85,5
BOS CMV DNA (kopya/ml)		173.286	161.435	1764	335	Viral yük saptanmadı
BOS HIV RNA (kopya/ml)		81.665	47.412	48077	40674	1910
Serum CMV DNA (kopya/ml)	313.526	121.665	2006	<593	<593	Viral yük saptanmadı
Bal CMV DNA(kopya/ml)	148.933	GANSİKLOVİR				
Kolon CMV DNA(kopya/ml)	<593	FOSKARNET				

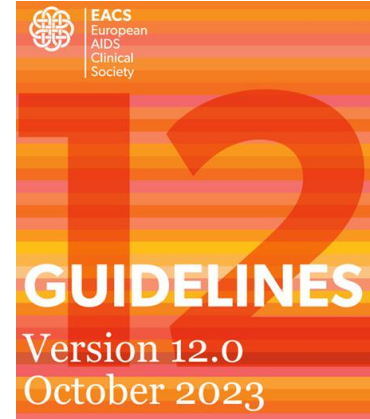
Tedaviye Ne Kadar Süre Devam Edelim?

- Net bir süre yok...

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV

Managing CMV Neurological Disease

- Doses are the same as for CMV retinitis.
- **Treatment should be initiated promptly.**
- Combination of ganciclovir IV plus foscarnet IV to stabilize disease and maximize response **(CIII)**.
- Optimal duration of therapy has not been established.
- The role of oral valganciclovir has not been established.
- Optimize ART to achieve viral suppression and immune reconstitution **(BIII)**.



Treat until symptoms resolved with clearance of CMV-DNA in CSF, then secondary prophylaxis

Some experts recommend **ganciclovir** combined with **foscarnet** especially in progressive or relapsing cases

Peki Biz Ne Kadar Süre Tedavi Verdik?

- Kombine tedavinin 62.gününde BOS CMV DNA negatif saptanan hasta valgansiklovir 1x900mg ile taburcu edildi
- CD4>100 olana kadar valgansiklovir tedavisine devam edilmesi planlandı

-HASTAMIZ VALGANSİKLOVİR 172.GÜNÜNDE
-TOPLAM TEDAVİSİNİN 234. GÜNÜNDE
-CD4 98
-HIV RNA NEGATİF

Olgumuz, eşzamanlı CMV pnömonisi, hepatiti, koliti ve ensefaliti olması nedeniyle takibi ve tedavisi zor bir olguydu.

CMV tedavi süresinin net olmaması, ensefalitte mortalitenin ve nüks oranının yüksek olması yönetimimizi zorlaştırdı.

Ayrıca CMV ensefalit tedavisinde, gansiklovir direnci olmasa bile etkin tedavi için gansiklovir ile foskarnet kombine tedavinin üstünlüğünü bu vakayla destekliyoruz



Teşekkürler..
