

# HIV ve FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR

## SANTRAL SİNİR SİSTEMİ ENFEKSİYONLARI

---

Dr. Serra Özel

Ekmud İstanbul günleri Şubat 2025



EACS  
European  
AIDS  
Clinical  
Society

# 12 GUIDELINES

Version 12.0  
October 2023

English

## Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents



Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention,  
the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association  
of the Infectious Diseases Society of America

### How to Cite the Adult and Adolescent Opportunistic Infection Guidelines

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at <https://aidsinfo.nih.gov/content/topic-summaries.aspx#topofpage>. Accessed [insert date]. [Include page numbers, table number, etc. if applicable].

It is emphasized that concepts relevant to HIV management evolve rapidly. The Panel has a mechanism to update recommendations on a regular basis, and the most recent information is available on the AIDSinfo website (<https://aidsinfo.nih.gov>).



Access AIDSinfo  
multiple sites

HIV/AIDS  
JAMU TAKUM VE JAMATI  
EL KITABI

# OLGU

---

- 55 yaş erkek hasta
- Bekar
- ESE
- Çalışmıyor
- Özgeçmiş: Bilinen kronik hastalık yok

Nonkoopere, nonoryante, ajite  
Anlamsız konuşma  
Sol tarafta güç kaybı

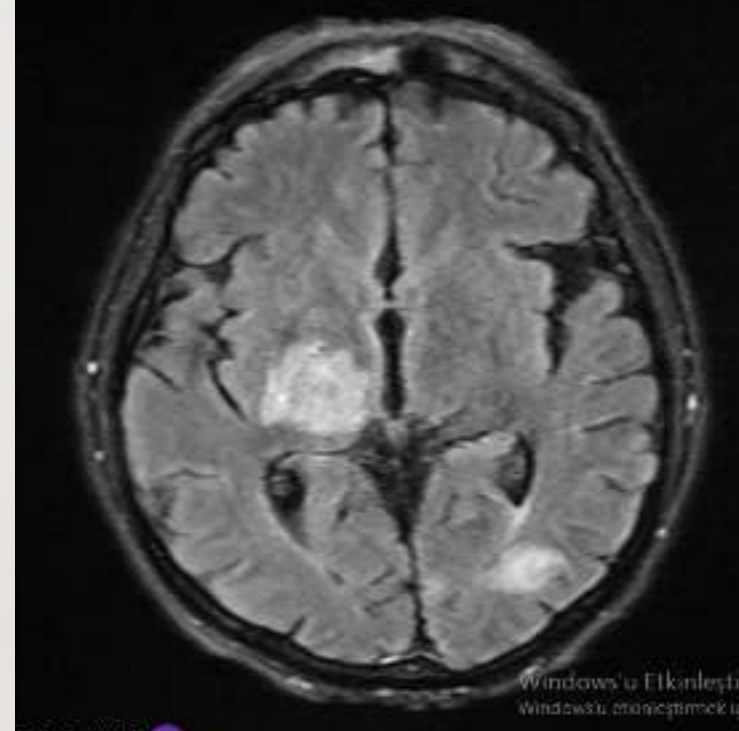
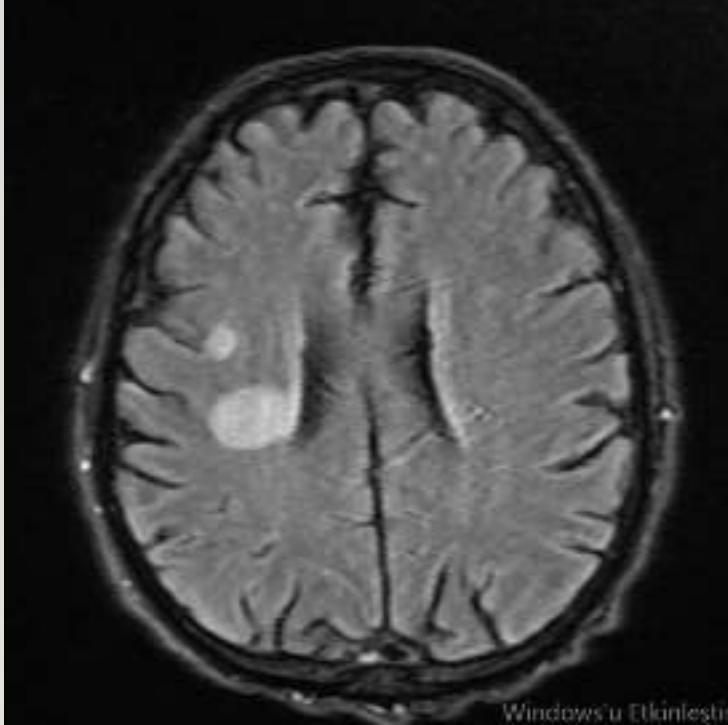
Yeni başlayan sol ekstremitede  
güçsüzlük

Anti-HIV reaktif

Sağ serebral hemisfer , sağ parietalde periventriküler derin beyaz cevhere ve bazal ganglionlar düzeyine uzanan, solda ise oksipitalde subkortikal ve kortikal alanda, **hiperintens nonspesifik gliozis** alanları mevcut olup T1 A sekanslarda **hipo-izointens** izlenmiştir.

Yer yer silik tarzda **diffüzyon kısıtlaması gösteren** odaklar izlenmiştir.

Belirgin **kontrastlanma izlenmedi, belirgin geniş ödem-gliozis**





- HbS Ag: negatif
- Anti Hbc IgG: negatif
- Anti Hbs: negatif
- Anti HCV: negatif
- Anti HAV IgM ve IgG: negatif
- VDRL- TPHA: pozitif

RPR: negatif  
Anti CMV IgM: negatif  
**Anti CMV IgG: pozitif**  
Anti toxoplazma IgM: negatif  
**Anti toxoplazma IgG: pozitif**  
**VZV IgG: pozitif**

### LP

Hücre sayımı: 4/mm<sup>3</sup>, %87 lenfosit

BOS protein: 1,8 mg/L (0,5)

BOS glukoz: 34mg/dL (eş zamanlı kan glukozu: 83)

Gram boyama: bakteri lökosit görülmedi

HSV PCR neg, BOS mantar kültürü üreme yok,

menenjit paneli, neg, BOSVDRL (-) ve patoloji

malignite yok

<b>WBC</b>	<b>8720/uL</b>
<b>NEU %</b>	<b>%89</b>
<b>LYM</b>	<b>540</b>
<b>HGB</b>	<b>11,7 g/dL</b>
<b>PLT</b>	<b>411.000 /uL</b>
<b>CRP</b>	<b>21 mg/L</b>
<b>AST</b>	<b>33 U/L</b>
<b>ALT</b>	<b>11 U/L</b>
<b>KREA</b>	<b>0.63 mg/dL</b>

HIV PCR → 47.229.948 IU/ml  
CD4 → 16 , CD4 %: 4.8

Toxo IgG pozitif + cranial  
yer kaplayan lezyon

**Toxoplazma ensefaliti**

Tmp/smx 6 hafta → Lezyonlarda gerileme ve klinik yanıt → sekonder profilaksi



# HİB'LERDE MSS ENFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM



## Herniasyonu deęerlendir (FM, MR, BT)

Herniasyon  
yok

LP güvenle ve erken yapılabilir  
mi? (48 saat içinde)

Evet

Hayır

### LP yap

- Hc sayımı, protein, glukoz
- Bakteriyel ve fungal gram boyama kx
- Sitoloji, flow sitometri
- Kriptokok antijen
- T. gondii* PCR
- JC virüs PCR
- EBV PCR
- TB risk faktörü varsa ARB, NAAT, kx

Tedavi et

Herniasyon var

Steroid  
Dekompresyon  
cerrahi  
Beyin bx

Eř zamanlı  
HIV RNA, CD4  
Sifiliz seroloji  
Serum kriptokok antijeni  
Tokso plazma serolojisi



LP yapılamamış veya  
Lp sonucu tanıya ulaşılamamış  
veya  
Herniasyon olan hastalarda

**Toksoplazma ensefaliti için yüksek şüphe; aşağıdakiler;**

- Semptomların başlangıcından önceki 12 hafta boyunca toksoplazmoza karşı profilaksi almamak
- Radyoloji Toksoplazma uyumlu (multipl ring benzeri lezyonlar vs)

**Yoksa**  
beyin bx

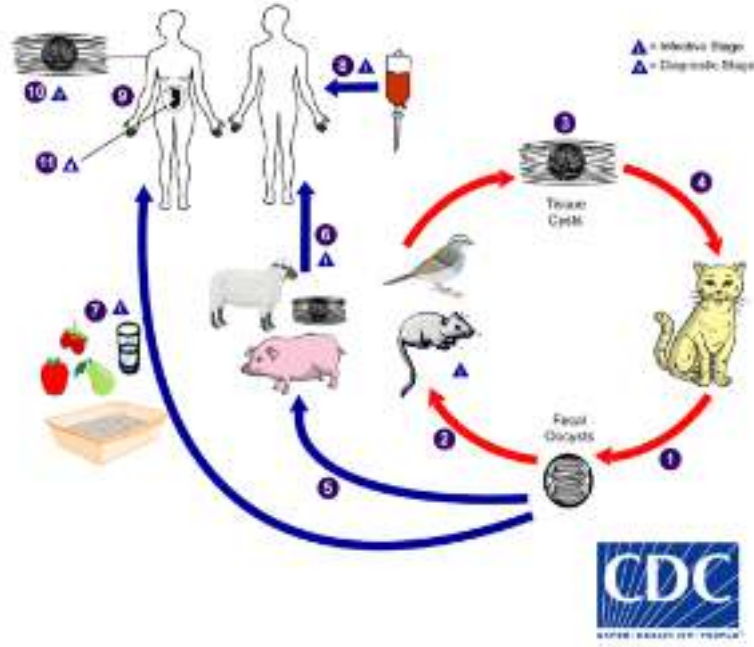
**Varsa**  
Toksoplazma  
ensefaliti ampirik  
tedavi

2 hf içinde yanıt (+)  
Tedaviye devam

2 hf içinde klinik  
yanıt (-)  
Beyin bx

# TOKSOPLAZMA ENSEFALİTİ

Life Cycle



- Etken protozoon *Toxoplasma gondii*.
- Çoğunlukla dokulardaki latent toxoplazma **kistlerinin reaktivasyonu**
- Nadiren akut enfeksiyon
- CD4 T lenfosit < 50 hücre/mm<sup>3</sup>; yüksek riskli!!!

Dwinata, I. Made, et al. "Risk factors of cerebral toxoplasmosis in HIV patients: a systematic review." Rom J Neurol 20.3 (2021): 305-310.

# TOKSOPLAZMA ENSEFALİTİ

---



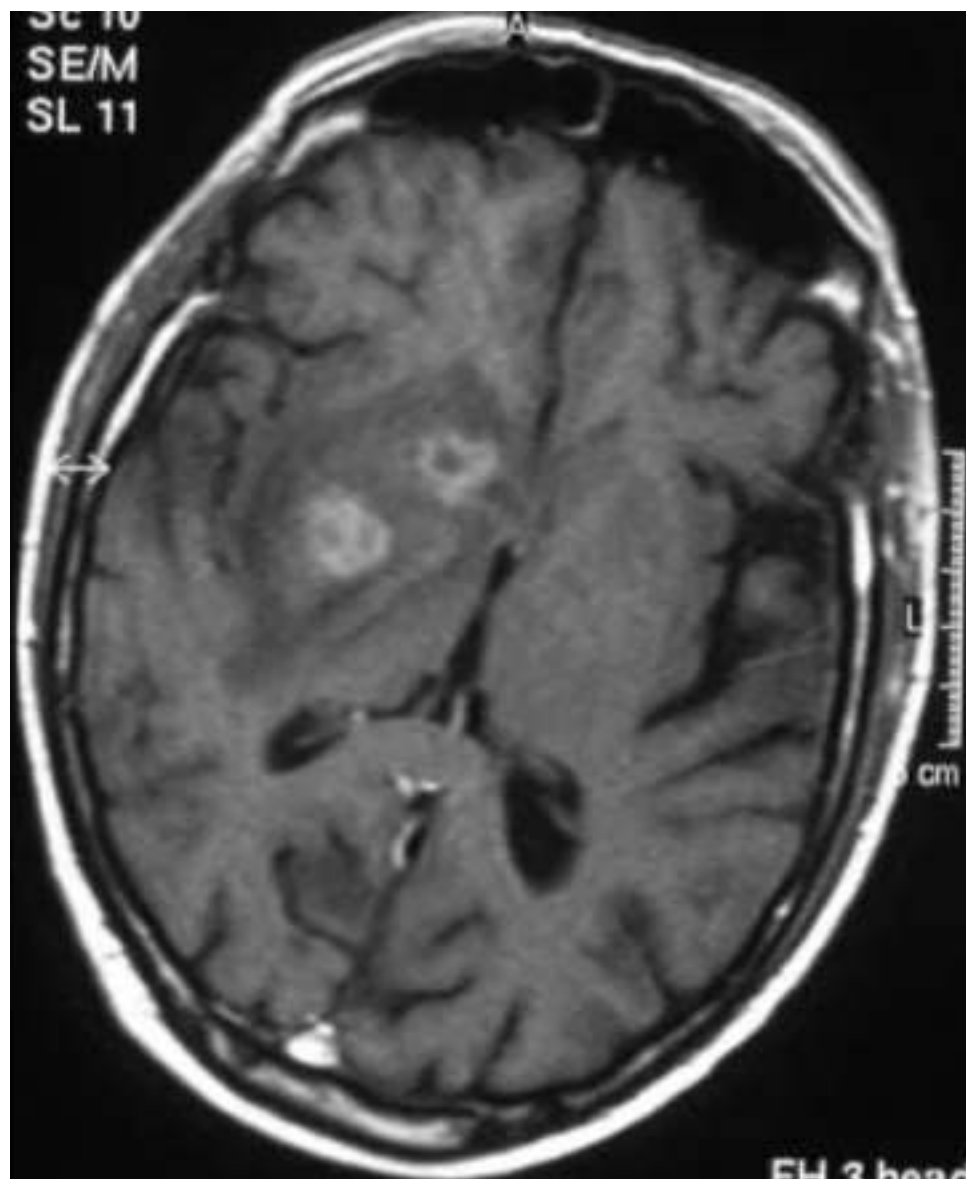
- Ateş ve baş ağrısı kliniğinde şüphelenilmeli
- AIDS, en sık klinik → **ensefalit;**
  - ✓ *Luft BJ. Lancet. Apr 9 1983;1(8328):781-784.*
- Non spesifik baş ağrısı, psikiyatrik bozukluk, nöbet ile başvuru olabilir
- FM fokal nörolojik anormallikler
- Tedavi edilmeyen olgularda nöbet, stupor, koma sonrasında ölüm

# RADYOLOJİ → MR/BT

---



- Kortekste **gri** cevherde ya da bazal gangliyonlarda **kontrast tutan çok sayıda halka lezyon** tipik
  - Lezyon olmaksızın difüz ensefalit bulgusu veya tek lezyon görülebilir
- **MR daha duyarlı**



# Tanı

---

- Klinik + Radyolojide tek/çok kitle lezyon + Dokuda MO tespiti (beyin bx) veya BOS Toxo PCR (+)

BOS  
Toxo-PCR  
negatifliđi tanıdan  
uzaklaştırmaz !!

- Toxoplazma IgM antikor genellikle neg
- **Anti-toxoplazma IgG negatifliği tanıdan uzaklaştıırır**  
(kesin dışlamaz)

# Tedaviden Tanıya

• Klinik şüphe yüksek

(Çok sayıda kontrast tutan tipik lezyon + toxo IgG pozitif)

• Tedaviyi başla

• Bir hafta içinde klinik yanıt yok

• Beyin bx

---

# **TOKSOPLAZMA ENSEFALİTİ TEDAVİ**





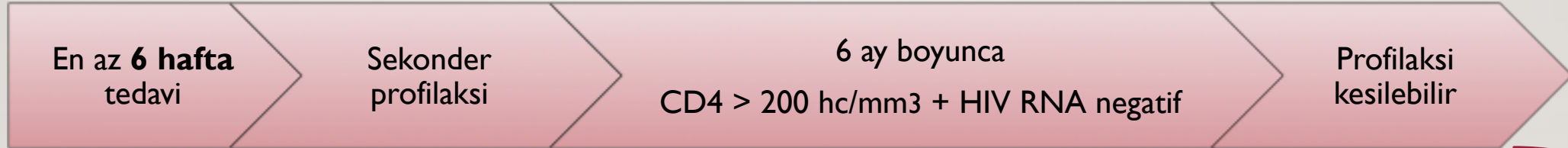
# Toksoplazma Ensefaliti PRİMER Tedavi

Primer Tedavi	Doz
Primetamin + Sülfadiazin + Folinik asit	I <input type="checkbox"/> İlk gün 200 mg PO, sonra; $\geq 60$ kg; 1 x 75 mg/gün PO ; $< 60$ kg: 1 x 50 mg/gün PO  $\geq 60$ kg: 2 x 3000 mg/gün PO/IV; $< 60$ kg: 2 x 2000 mg/gün PO/IV  1x10-15 mg/gün PO
<b>TMP/SMX</b> (EACS 2023)	(TMP 5 mg/kg, SXT 25 mg/kg) 2x1 IV/PO
Alternatif Tedavi	
Pirimetamin + folinik asit + <u>Klindamisin</u>	4 x 600-900 mg/gün PO/IV
Primetamin + folinik asit + <u>Atovakon</u>	1500 mg 2x1
Pirimetamin + folinik asit <u>Azitromisin</u>	1 x 900-1200 mg/gün PO
Sülfadiazin + Atovakon	

Kafa içi basınç artışında  
Dexametazon  
Nöbet: Antiepileptik

# Takip

- MR en erken 2 hafta sonra tekrarlanır
- **2 hafta içinde** klinik ve radyolojik yanıt beklenir → olmaması tanıdan uzaklaştırır



Profilaksi kesilmeden  
önce MR kontrolü  
Lezyon devam ediyorsa  
profilaksi uzatılabilir

## Tercih edilen rejim

Primetamin 25-50 mg/gün PO  
+ sülfadiazin 2000-4000 mg/gün PO  
+ folinik asit 10-15 mg/gün PO

**TMP-SMX 160/800 mg 2x1 PO**

Klindamisin 600 mg 3x1 PO (PCP için ek profilaksi gerekli)  
+ Primetamin 25-50 mg/gün PO  
+ folinik asit 10-15 mg/gün PO

Atovakon 750-1500 mg 2x1 PO  
+ Primetamin 25-50 mg/gün PO  
+ folinik asit 10-15 mg/gün PO

Atovakon süsp 750-1500 mg 2x1 PO

# SEKONDER PROFILAKSİ

---

EACS 2023

HIV TANIL VE TEDAVİ REHBERİ

# ART Başlanması

---

- IRIS nadir
- **2-3 hafta içinde** bařlanabilir (CIII)  
(mümkün olan en kısa sürede)

*EACS 2023; Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV, 2023*

Lezyonlarda büyüme olabilir  
(paradoksal reaksiyon) → steroid

# Toxoplasmoz primer profilaksi

EACS 2023

HIV AIDS EL  
KİTABI 2023

- **CD4 <200** hücre/mm<sup>3</sup> veya **<%14** veya **tekrarlayan oral kandidiyaziz** veya **immüsupresyon** durumunda profilaksi başlanır
- CD4 **3 ay** süreyle **>100** hücre/mm<sup>3</sup> ve HIV RNA saptanamaz veya 3 ay süre ile CD4 >200 hücre/mm<sup>3</sup>

➤ İmmüsupresyon;

- 20 mg/gün prednison > 2hf
- Kemoterapi
- Biyolojik ajan (rituksimab vs)

## Primer Profilaksi İlk Tercih

### **TMP/SMX**

- 160/800 mg hafta 3 gün PO
- 80/400 mg/gün PO
- **160/800 mg/gün PO**

# OLGU 2

---

- 47 yaş erkek
- Bekar
- Heteroseksüel
- Boyacı
- Özgeçmiş: KAH
- Soygeçmiş özellik yok

15 gündür baş ağrısı, baş dönmesi,  
1 aydır kilo kaybı  
Acil başvurusu

FM özellik yok

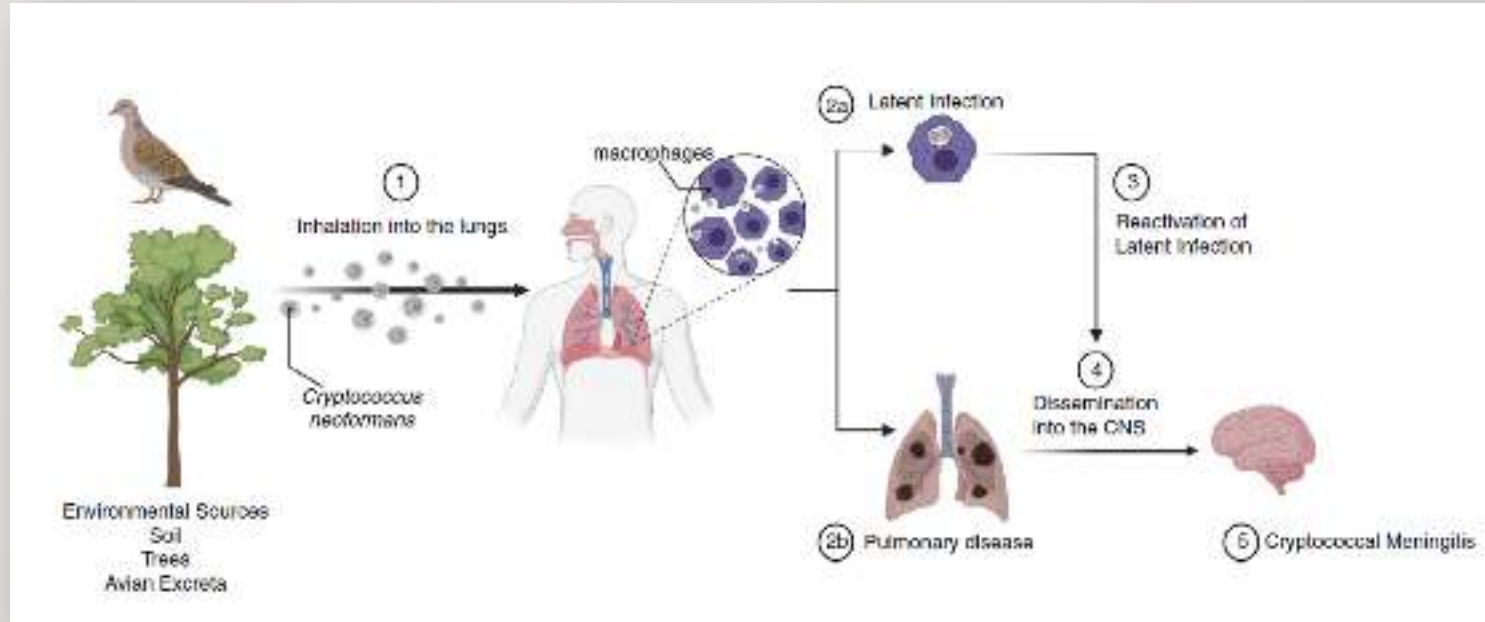
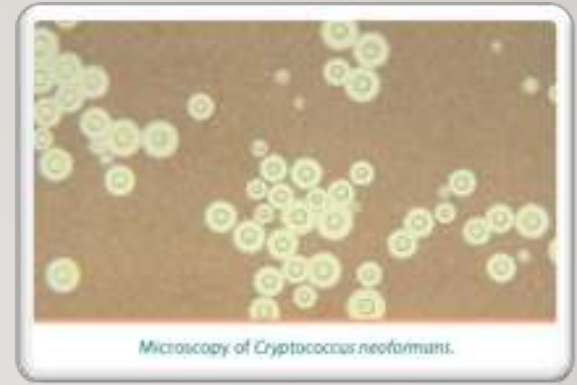
Anti-HIV pozitif

- 
- Cranial BT/MR özellik yok
  - LP: 1073 hc %98 pmnl; glukoz 29 mg/dL (eş zamanlı kan glukozu 120), protein 0,58 g/L (0,15 üst sınır)
  - Bakteriyel menenjit? → Seftriakson+ Vankomisin

**3 gün sonra kan kx ve BOS  
kx: *C. neoformans***

# KRIPTOKOKOZ

- İnvaziv fungal enfeksiyon → *Cryptococcus neoformans*
- Doğada yaygın olan kapsüllü bir maya mantarıdır.
- AC dışında en sık SSS tutulur.





# KRIPTOKOKOZ

**Semptomlar sinsi başlangıçlı**  
(haftalar/aylar)

- İleri immünyetmezlikte **en sık meningoensefalit** kliniği ile başvuru
- **Ateş, baş ağrısı**, konfüzyon, letarji
- Menenjit → **yarısında oküler belirtiler** (papil ödem)
- Ense sertliği **%30**
- 1/3 olguda ateş **olmayabilir**
- Nöbet ile başvuru olabilir
- Daha az sıklıkla pulmoner ve deri tutulumu

# KRIPTOKOKOZ



- Daha az sıklıkla pulmoner ve deri tutulumu
- **AC tutulumu** nodüler, kaviter lezyonlar, konsolidasyon veya ARDS'ye kadar ilerleyebilen farklı tutulumlar
- **Cilt:** en sık papül ve ortası ülserleşmekte olan makülopapül → molloskum ile karışabilir

# KRIPTOKOK MENENJİTİ- TANISI

- Kesin tanı → kültür
- BOS ve serum **Kriptokokal** polisakkarit **antijeni**

• Kan kültürünün %55'i ; BOS kültürünün %95'i pozitif

BOS'un **çini mürekkebi** ile boyanma %90'ında pozitif

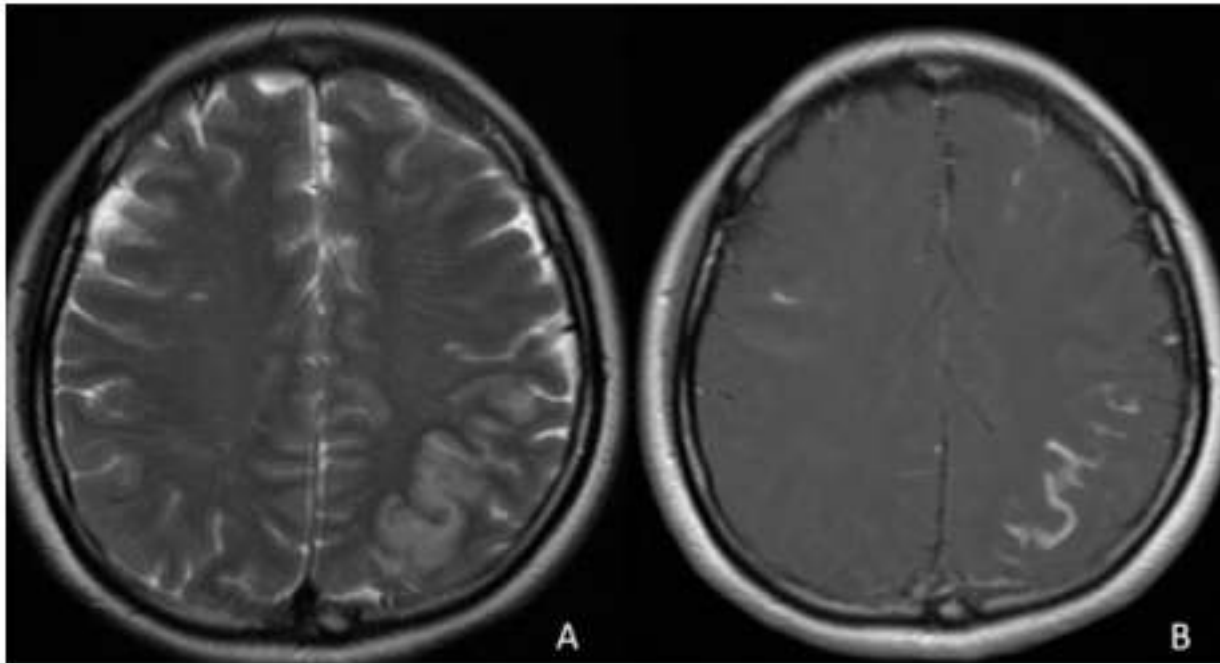


Resim 3. BOS örneğinde çini mürekkebi ile boyanmış kapsüllü *C. neoformans*'ın görünümü (Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Mikoloji arşivinden).

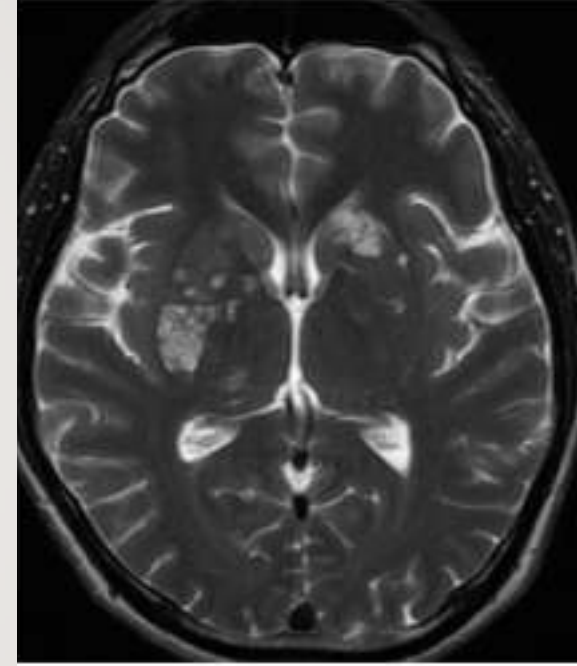
# KRIPTOKOK MENENJİTİ BOS BULGULARI

- Açılış basıncı yüksek
- Protein düzeyi yüksek
- Glukoz düzeyi normal veya düşük
- Lenfosit karakterinde pleositoz
- %25-30 olguda BOS normal

# KRIPTOKOK MENENJITI RADYOLOJİ



Parietal kortekste lineer kontrast tutulumu



Bazal ganglionlarda bilateral multipl kistik lezyonlar

# KRIPTOKOKOZ TEDAVİ

İndüksiyon tedavisi:  
Flusitozin yoksa  
**flukonazol 800mg/  
gün eklenebilir**

EACS /HIV AIDS el kitabı

Konsolidasyon  
**flukonazol 800mg/  
gün  
(AI)**

HIV and Opportunistic infections

İndüksiyon tedavisi (2 hafta)	Amfoterisin deoksikolat 0,7-1 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün* <b>veya</b> Lipozomal amfoterisin B 3-4 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün <b>veya</b> Amfoterisin B lipit kompleks 5 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün*
Konsolidasyon tedavisi (4-6 hafta) Duyarlılık testlerine göre	Vorikonazol 200-400 mg 2x1 PO <b>veya</b> Posakonazol 200 mg 4x1 PO <b>veya</b> Flukonazol 800-1200 mg/gün PO
Baskılama tedavisi (>1 yıl)	Flukonazol 200 mg/gün PO <b>veya</b> Itrakonazol PO 400 mg/gün <b>veya</b> Amfoterisin deoksikolat 1 mg/kg/hafta bir defa IV

# Konsolidasyon tedavisine geçiř?

Serum ya da BOS kriptomok Ag  
takipte bakılması önerilmez!  
Pozitiflik devam edebilir.

İndüksiyon tedavisi bitiminde (tedavinin 2. haftasında) kontrol LP

**BOS kx pozitif**

## **Klinik yanıt var**

- Flukonazol 1200 mg ile devam
- 2 hafta sonra kontrol LP (BIII)

## **Klinik yanıt YOK**

BOS kx negatif olana kadar  
lipozomal AMF B + flusitozin devam edilebilir (BIII)

2. Hf BOS kx pozitif olan hastaların  
**konsolidasyon** tedavi süresi **8 hafta**

# KRIPTOKOKOZ TEDAVİ

---

- Kaynakları sınırlı bölgelerde:
  - **Önerilen indüksiyon** tedavisi:
    - **Tek doz liposomal amfoterisin B 10 mg/kg IV** + flusitozin 100 mg/kg/gün + flukonazol 1200 mg/gün
  - **Alternatif indüksiyon** tedavisi:
    - 1-Bir haftalık amfoterisin B + flusitozin ardından bir hafta flukonazol 1200 mg/gün
    - 2-İki haftalık flukonazol 1200 mg/gün + flusitozin



# KRIPTOKOKOZ TEDAVI

---

Oral tedaviye ne zaman  
geçebiliriz?

Tedavi sırasında BOS kx steril  
olduğunda oral tedaviye geçilebilir

EACS 2023

Baskılama Tedavisi en az 1  
yıl verilmek koşuluyla



CD4 >100 hücre/  $\mu$  L ve  
3 ay boyunca HIV RNA  
saptanamadığında kesilir

# KRIPTOKOK MENENJİTİ- TEDAVİ

---

- Artan kafa içi basıncı varsa → **Tekrarlanan LP** veya BOS şantları uygulanmalı (Sağkalım ile ilişkili)
- Açılış basıncı **< 20 cm H<sub>2</sub>O** olana kadar LP tekrarlanır
- **Kortikosteroidler etkisiz** ve kontrendike



# Olgu tedavi

---

- HIV RNA RNA 8.3 milyon kopya/mL ve CD4 54

Lipozomal amfoterisin B + flukonazol → 2. hafta LP üreme yok → 4 hafta konsolidasyon tedavisi (4. hafta bitiminde ART) → 6. haftada flukonazol ile idame tedavisine geçildi → CD4 >100 hücre/  $\mu$  L ve

3 ay boyunca HIV RNA neg görüldü → Tedavisi 15. ayda kesildi

# KRIPTOKOKOZ-IRIS

## Paradoksal IRIS

Önceden tedavi edilmiş fırsatçı bir enfeksiyonun klinik belirtilerinin tekrarlaması

### Önlemek için;

- Tedaviye amfoterisin B +flusitozin ile başla
- ART başlangıcını **4-6 hafta ertele**

## Maskesi düşen IRIS → Preemptif tedavi

Daha önce teşhis edilmemiş ve asemptomatik bir enfeksiyonun ortaya çıkması

- Yeni HIV tanısı alan veya tedavi altında **CD4 < 100 hücre/mm<sup>3</sup>** olanlarda serum kriptokok antijenine bak
- Pozitif ise menenjitte ekarte et
- **Preemptif tedavi ver**
  - Flukonazol 1x800 mg 2 hafta
  - Flukonazol 1x400 mg 8 hafta

# Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

---

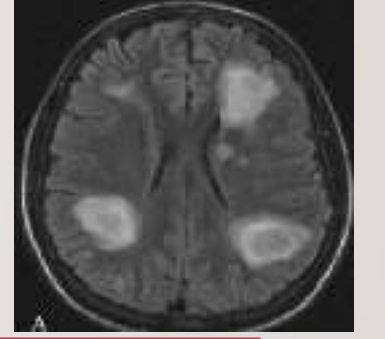
- Bir polyoma virüsü □ olan **JC virüs** reaktivasyonu
- SSS fokal demiyelinasyonu
- HAART ile birlikte insidans azaldı
- Özellikle CD4 < 100-200 hücre/mm<sup>3</sup> olan olgularda (ART altında olan hastalarda da görülebilir)
- ART alan hastalarda IRIS ile de ortaya çıkabilir

---

## PML KLİNİK

- Genellikle tek lezyon
- Tutulan bölgeye göre farklı klinikler
- **Baş ağrısı ve ateş karakteristik değil**  
(varsa alternatif tanı düşün)
- **Nöbet nadir (%18)**
- **Haftalar içinde** progresyon (Santral toksoplazmozdan farklı)
- **Nadiren spinal tutulum**
- **Optik sinirler tutulumu yok**

# PML tanı ve tedavi



- Genellikle parietookspital beyaz cevher tutulumu
- **Kitle etkisi yok**
- Çoğunlukla asimetric, kontrast tutmayan, homojen lezyonlar (%10-15 kontrast tutulumu)

## Kesin Tanı:

Uyumlu klinik-radyoloji + BOS'da JCV-DNA pozitifliği  
veya tipik histolojik bulgular

- Spesifik tedavisi yok
- ART almıyorsa başlanmalı

# Primer SSS Lenfoması

---

- SSS Difüz büyük B hücreli lenfoması
- Özellikle CD4 < 100 hücre/mm<sup>3</sup>

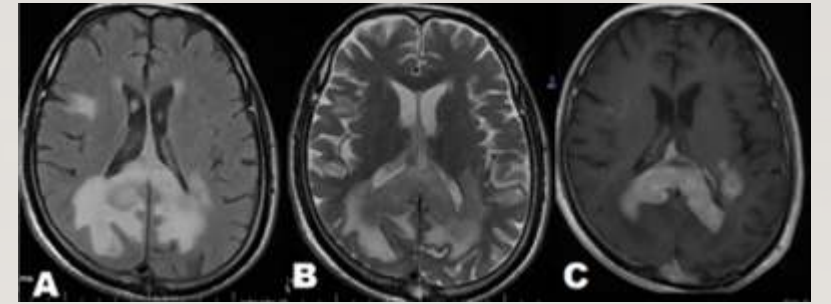
- **Sinsi başlangıçlı** ve ilerleyici letarji, konfüzyon, hafıza kaybı, baş ağrısı veya fokal nörolojik bulgular, nöbet
- **Ateş çoğunlukla YOK**
- Fundoskopi → %20 retinal tutulum



# görüntüleme

- Çoğunlukla **tek kontrast tutan lezyon** (birden fazla olabilir)
- Ödem ve **kitle etkisi** görülebilir
- **Ring benzeri lezyonlar → Toksoplazma ile karışabilir**

**TI SPECT ve 18FDG-PET** ayırıcı tanıda kullanışlı



# PSSSL TANI

---

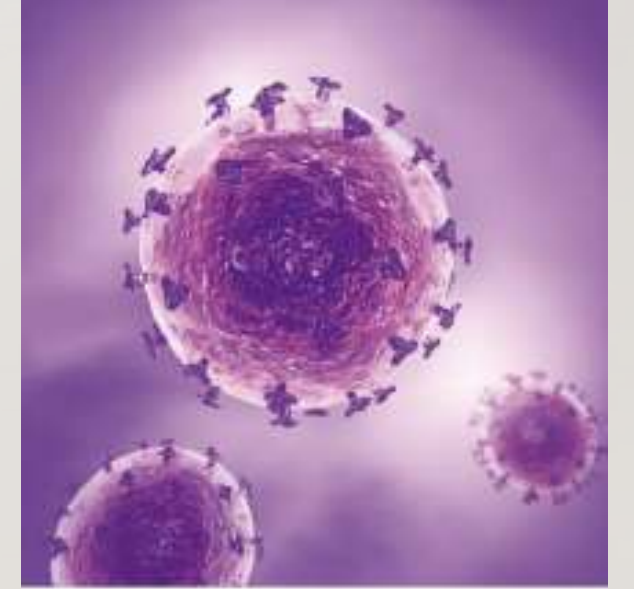
- **Beyin biyopsisi** ile doku tanısı altın standart
- BOS'ta EBV-PCR tanıda yardımcı olabilir; titre?
- PSSSL olmayan HIV olgularında da BOS'ta EBV PCR pozitif olabilir
- Bir çalışmada EBV DNA 10,000 kopya/mL spesifite ve pozitif prediktif değeri artırmış (96% vs 66%, ve 50% vs 10%).

Corcoran C. *J Clin Virol.* 2008 Aug. 42(4):433-6

# Cmv (SİTOMEGALOVİRÜS)

---

- Ciddi immunsupresyonu olan HIV pozitif bireylerde **disemine** veya **lokal** organ tutulumu
- Çoğunlukla latent enfeksiyonun aktivasyonu
- Organ tutulumu özellikle CD4 T lenfosit sayısı  $< 50$  hücre/mm<sup>3</sup>/ ART almayan veya tedavi başarısızlığı olan bireylerde
- En sık retinit şeklinde ve çoğunlukla tek taraflı olan nekrotizan retinit



These viruses have glycoproteins on their envelope, which are potential targets for external influences.

Nörolojik tutulum  
→ retinit açısından  
değerlendirir

## CMV Nörolojik tutulum

---

Demans, Ventriküloensefalit, Poliradikülomiyelit

BT / MR → Periventiküler tutulum !!

### Ensefalit

Demans benzeri tabloya eşlik eden konfüzyon,  
deliryum, fokal nörolojik anormallikler (ateş +/-)

### Ventriküloensefalit

Akut başlangıçlı, fokal nörolojik bulgular,  
nistagmus, konfüzyon, kraniyal sinir felçleri

### Poliradikülopati

Gullian-Barre benzeri tablo

BOS → NORMAL olabilir

Lenfositik pleositoz

Düşük/normal glikoz

Normal/yüksek protein seviyeleri görülür

# CMV TANI



- ✓ **Plazma CMV PCR?**
- Tanıda kullanılmamalı
  - ➔ Düşük CD4 düzeyi → CMV viremi görülebilir
- Titre takibi önerilmez
- ✓ CMV IgG pozitifliği tanıyı desteklemez, negatifliği tanıdan uzaklaştırabilir

# Tedavi; İndüksiyon ve idame tedavisi

---

- Nörolojik tutulumun ağırlığına göre İndüksiyon tedavisi;
  - Ağır nörolojik tutulum (ensefalit) → \*IV gansiklovir ve foskarnet
    - \*Tolere edemez ise → IV gansiklovir veya foskarnet monoterapi
    - \*Hiçbirini tolere edemeyen hastalarda sidofovir
  - Hafif nörolojik tutulum → \*Monoterapi (Valgansiklovir/gansiklovir/foskarnet)

- Optimal indüksiyon tedavi süresi birkaç haftalık tedavi sonrası klinik yanıt alınana kadar?
- ART 2 hafta içinde başlanması öneriliyor.
- Takibinde idame tedavisi **Valgansiklovir** → viral yük baskılanana ve CD4 sayısı en az altı ay boyunca  $\geq 100$  hücre/mikroL'ye çıkana kadar devam ettirilmesi öneriliyor.

---

**TEŞEKKÜRLER**

