



Türkiye EKMUD İstanbul Günleri

HIV Zor Olgular - Birlikte Tartışalım

Dr. Sena Buse BEYDİLLİ TOPCU

Prof. Dr. Emine PARLAK

Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Olgu Sunumu

- ✓ A.D.
- ✓ 56 yaş, erkek hasta
- ✓ Bilinen hastalık yok
- ✓ Yaklaşık 1 ay önce başlayan sol kolda güçsüzlük
- ✓ Bir süre sonra sol bacakta gelişen güçsüzlük
- ✓ Nöroloji poliklinik başvurusu
- ✓ Bisitopeni
- ✓ Hematoloji konsültasyonu
- ✓ Anti HIV: POZİTİF
- ✓ Enfeksiyon hastalıkları konsültasyonu
- ✓ HIV RNA: 1673125 IU/ml
- ✓ Yeni gelişen bilinç bulanıklığı
- ✓ İleri tetkik ve tedavi amacıyla servisimize yatırıldı

Şikayet:

- ✓ Sol kol ve sol bacakta ilerleyici güçsüzlük
- ✓ Bilinç bulanıklığı
- ✓ İştahsızlık
- ✓ Kilo kaybı (4 ayda 20 kg)

Fizik muayene:

- ✓ Genel durumu orta
- ✓ Bilinç konfüze
- ✓ Oryantasyon ve kooperasyon kısıtlı

- ✓ Ateş:36,8
- ✓ Nabız:86/dk
- ✓ Tansiyon:110/65 mmHg
- ✓ spO₂:%96

- ✓ Kaşektik

Orofarenks muayenesinde;

- ✓ Kandidal plaklar

Solunum muayenesinde;

- ✓ Bilateral yaygın ral

Batın muayenesinde;

- ✓ Batın rahat defans rebound yok

Nörolojik muayenesinde;

- ✓ Ense sertliği yok, Kernig ve Brudzinski negatif
- ✓ Sol hemiplejik ve spastik
- ✓ Sol homonim hemianopsi

Cilt muayenesi doğal

Laboratuvar bulguları:

WBC: 3080 /mm³

NEUT: 2680 /mm³

LYM: 320 /mm³

HGB: 9,47 g/dL

PLT: 153000 /mm³

CRP: 50,2 mg/L (0-8)

Sedimentasyon: 40 mm/saat (0-20)

CD4+ T lenfosit (%3) 11 /mm³

CD8+ T lenfosit (%61) 196 /mm³

HBsAg: Negatif

Anti HCV: Negatif

Anti HBs: Pozitif

Anti HAV IgG: Pozitif

VDRL-RPR: Negatif

Anti CMV IgG: Pozitif

Anti CMV IgM: Negatif

Anti Toxoplasma IgG: Negatif

Anti Toxoplasma IgM: Negatif

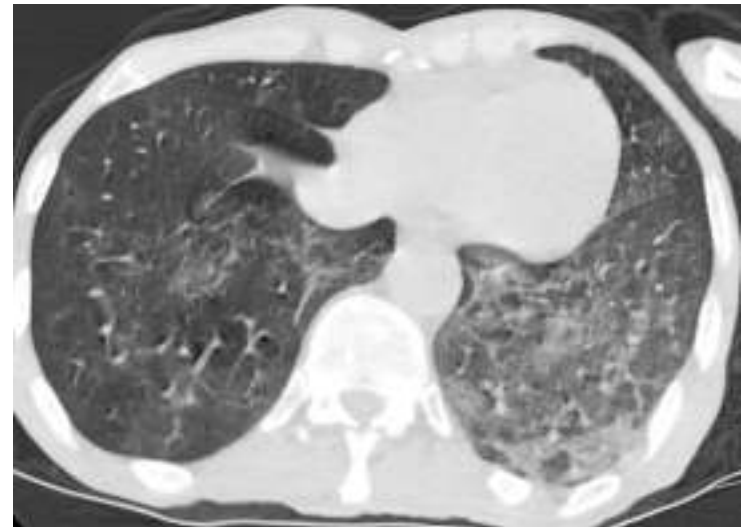
Cryptococcus neoformans antijeni: Negatif

**TORAKS BT:**

Mediastende bilateral alt paratrakeal subsantimetrik boyutta birkaç adet lenf nodu izlenmektedir.

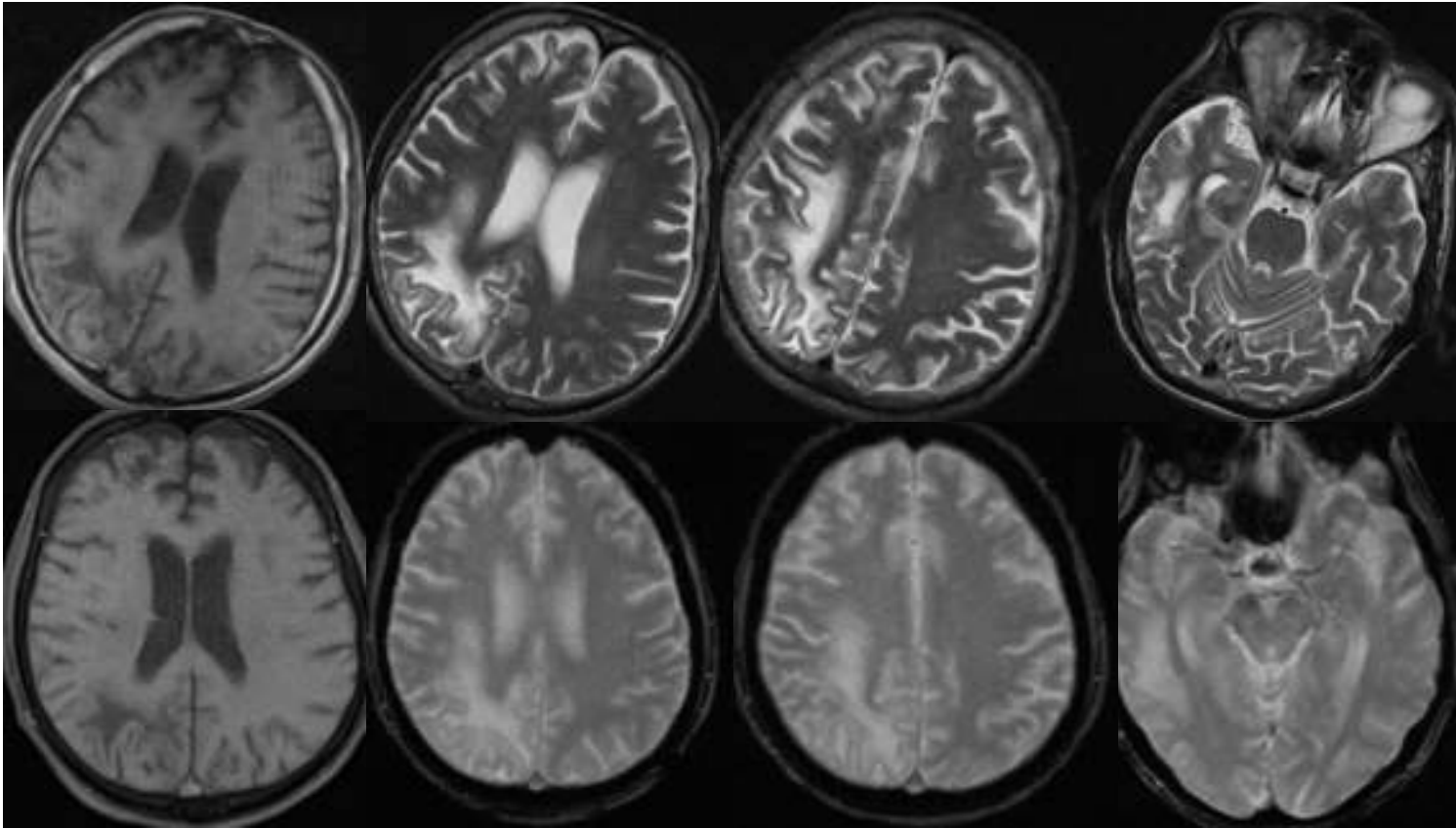
Her iki akciğerde özellikle sol akciğer alt lobda belirgin olmak üzere mozaik buzlu cam dansiteleri mevcuttur. Görünümlere sağ akciğer apekte belirgin olmak üzere her iki apekte fibroatelaktatik plevral kalınlık artışları ve her iki akciğer alt lobda tübüler uzanımlı bronşiektaziler eşlik etmektedir.

Sağ akciğer alt lob laterobazalde 4 mm çapında, sağ akciğer orta lob lateral segmentte de 1.5 mm çapında periferik parankimal yerleşimli nodüller izlenmektedir



QUANTIFERON TB GOLD PLUS: negatif
Balgam ARB (3 gün): negatif

- ✓ Seftriakson 2x1 g IV
- ✓ Klaritromisin 2x500 mg IV
- ✓ TMP-SMX 3x4 ampul IV
- ✓ Nistatin oral süspansiyon

**KONTRASTSIZ BEYİN MR:**

3 ve her iki lateral ventriküller geniş olarak izlenmektedir

Solda daha belirgin olmak üzere her iki frontal bölümde ve sağ fronto parietal bölümde T1 hipointens, T2 hiperintens sinyal değişiklikleri izlenmekte olup kontrastlı inceleme önerilir.

KONTRASTLI BEYİN MR:

Sağ temporal bölüm, sol oksipital bölüm ve sağ fronto parietal ve frontal bölümde, T2 ve FLAIR hiperintens sinyal değişikliği izlenmekte olup patolojik kontrast tutulumu izlenmemektedir. Hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmesi önerilir.

NÖROLOJİ:

GÖRÜNTÜLEMeye GÖRE LP YAPILMASINA
KONTRENDİKASYON OLUŞTURACAK BULGU
YOKTUR

GÖZ HASTALIKLARI:

GÖZ DİBİ NORMAL
PAPİLÖDEM GÖRÜLMEDİ
RETİNİT LEHİNE BULGU İZLENMEDİ

LOMBER PONSİYON YAPILDI

- ✓ BOS basıncı artmış
- ✓ BOS berrak renksiz
- ✓ BOS hücre sayımında
WBC-BF (BOS) – 82 /mm³
MN# (BOS) – 68 /mm³
PMN# (BOS) – 14 /mm³
- ✓ BOS glukoz: 42 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri: 95 mg/dL)
- ✓ BOS protein: 50 mg/dL (0-45)

- ✓ BOS gram boyama: özellik yok
- ✓ BOS çini mürekkebi ile boyama: kapsüllü maya hücreleri görüldü
- ✓ BOS Giemsa boyama: maya hücreleri görüldü

- ✓ Lipozomal Amfoterisin B 1x150 mg IV
- ✓ Flukonazol 2x400 mg IV

Bakteri Tanımlanması ve Duyarlılık Otomatik (Bos Sıvısı Kültürü) (Tüp Kodu: 55690833632)			
Cryptococcus neoformans üredi , ,			
Antibiyoetik Duyarlılık			
Cryptococcus neoformans			
Amfoterisin B	Duyarlı	MİK Değeri:	0,5
Flukonazol	Duyarlı	MİK Değeri:	2
Kaspofungin	Dirençli	MİK Değeri:	>=8
Micafungin	Dirençli	MİK Değeri:	>=8
Vorikonazol	Duyarlı	MİK Değeri:	<=0,12

- ✓ BOS bakteriyel menenjit PCR paneli: negatif
- ✓ BOS viral menenjit PCR paneli: negatif
- ✓ BOS CMV PCR: negatif
- ✓ BOS JC Virüs PCR: POZİTİF
- ✓ BOS mikobakteri PCR: negatif
- ✓ BOS ARB boyama: negatif

Boşaltıcı / kontrol LP yapıldı

- ✓ BOS basıncı artmış
- ✓ BOS berrak renksiz
- ✓ BOS hücre sayımında
WBC-BF (BOS) –57 /mm³
MN# (BOS) – 48 /mm³
PMN# (BOS) – 9 /mm³
- ✓ BOS glukoz: 44 mg/dL (eş zamanlı kan şekeri:86 mg/dL)
- ✓ BOS protein: 49 mg/dL (0-45)
- ✓ BOS sıvısı kültürü: *Cryptococcus neoformans* üredi

- ✓ Preop anestezi hazırlıkları tamamlandıktan ve onayı alındıktan sonra;
- ✓ Beyin cerrahisi tarafından beyin biyopsisi yapıldı.
- ✓ Göğüs hastalıkları tarafından bronkoskopi yapıldı.



- ✓ Ateş:38,4 °C
- ✓ Hipotansiyon (MAP<65 mmHg)
- ✓ İki set periferik kan kültürü
- ✓ İzotonik mayi infüzyonu
- ✓ Noradrenalin infüzyonu (1 gün sonra ihtiyacı kalmaması nedeniyle stop)

- ✓ Seftriakson ve klaritromisin 11.günde stoplandı
- ✓ Meropenem 3x1 g IV başlandı

- ✓ TMP-SMX 11.günde
- ✓ Lipozomal Amfoterisin B 10.günde
- ✓ Flukonazol 10.günde
- ✓ Meropenem 1.günde

Bronkoalveolar lavaj örnek sonuçlarında;

- ✓ BAL Direkt Mikroskopi Giemsa Boyama: ÇOK YOĞUN HİF GÖRÜLDÜ
- ✓ BAL Kültürü: ASPERGİLLUS CİNSİ KÜF MANTARI ÜREDİ
- ✓ BAL GALAKTOMANNAN: YÜKSEK POZİTİF
- ✓ BAL ARB boyama: negatif
- ✓ BAL mikobakteri PCR: negatif
- ✓ BAL PCP PCR: negatif

✓ TMP-SMX tedavisi 14.günde stoplanıp profilaksi dozuna geçildi

- ✓ Lipozomal Amfoterisin B 13.günde
- ✓ Flukonazol 13.günde
- ✓ Meropenem 4.günde

- ✓ Hastanın genel durumu hızla kötüleşti
- ✓ Bilinç kapalı
- ✓ GKS: 7
- ✓ Tansiyon: 130/80 mmHg
- ✓ Nabız: 140 /dk
- ✓ Solunum sayısı: 35 /dk
- ✓ spO_2 : %75 – 10 lt/dk O_2 desteği ile
- ✓ Yoğun bakıma devredildi

Bakteri Tanımlanması ve Duyarlılık Otomatik (Kan Kültürü) (Tüp Kodu: 55790851275)

Kültür Sonucu

Candida albicans, Cryptococcus neoformans üredi

Antibiyotik Duyarlılığı

Amfoterisin B	Duyarlı	MİK Değeri: <=0.25
Cryptococcus neoformans		
Amfoterisin B	Duyarlı	MİK Değeri: <=0,25
Candida albicans		
Flucytosine	Duyarlı	MİK Değeri: 2.0
Cryptococcus neoformans		
Flukonazol	Duyarlı	MİK Değeri: 1
Candida albicans		
Flukonazol	Duyarlı	MİK Değeri: 1.0
Cryptococcus neoformans		
Kaspofungin	Dirençli	MİK Değeri: >=8
Candida albicans		
Kaspofungin	Dirençli	MİK Değeri: >=8.0
Cryptococcus neoformans		
Micafungin	Dirençli	MİK Değeri: >=8
Candida albicans		
Micafungin	Dirençli	MİK Değeri: >=8.0
Vorikonazol	Duyarlı	MİK Değeri: <=0.12
Cryptococcus neoformans		
Vorikonazol	Duyarlı	MİK Değeri: <=0,12

- ✓ Kardiyopulmoner arrest
- ✓ Exitus

PATOLOJİK TANI :

(9 gün sonra)

BEYİN, BİYOPSİ:

- İNFLAME GLİAL DOKU, HİSTİYOSİT TOPLULUKLARI, MÜSİN(+) KAPSÜL İZLENEN MANTAR FORMLARI

- PAS: POZİTİF

- GMS: POZİTİF

YORUM :

HİSTOPATOLOJİK VE HİSTOKİMYASAL BULGULAR ÖNCELİKLE C.NEOFORMANS ENFEKSİYONUNU DÜŞÜNDÜRMÜŞTÜR.

HIV VE SANTRAL SİNİR SİSTEMİ PATOLOJİLERİ

FIRSATÇI ENFEKSİYONLAR

- Kriptokok meningoensefaliti
- Toksoplazma ensefaliti
- CMV ensefaliti
- Progresif multifokal lökoensefalopati
- Diğer

KOENFEKSİYONLAR

- Tüberküloz
- Sifiliz
- Toplum kaynaklı menenjitler
- Beyin absesi

MSS TÜMÖRLERİ

- Primer MSS lenfoması

DİREKT HIV İLE İLİŞKİLİ PATOLOJİLER

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

CD4 > 500/mm³

- İmmünokompetan bireylerle aynıdır
- Beyin tm
- Beyin metastazları
- Beyin abseleri
- Fırsatçı enfeksiyonlar ve AIDS ile ilişkili maligniteler daha az görülür
- Tüberküloz (ve tüberküloz) riski vardır

CD4 200-500/mm³

- HIV ile ilişkili bilişsel ve motor bozukluklar yaygındır
- ART alan hastalarda, immünokompetan bireylerle aynıdır
- CD4 ≤ %14 olanlar, ART almayanlar, yakın zamanda ART'ye başlanmış ve IRIS riski olanlar, mevcut veya önceden geçirilmiş fırsatçı enfeksiyonları olanlar risk altında

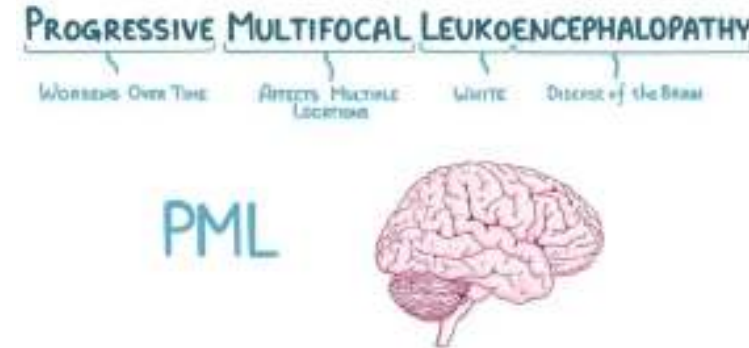
CD4 < 200/mm³

- Fırsatçı enfeksiyonlar
- HIV ilişkili malignite
- Düzenli ve etkili ART rejimi kullanan hastalarda fırsatçı enfeksiyonların görülme olasılığı düşüktür
- ***Birden fazla etiyoloji bir arada bulunabilir***
- ***Beyin biyopsisi yapılan hastalarda % 6 oranında birden fazla etiyoloji tespit edilmiştir ****

Progresif Multifokal Lökoensefalopati

KLİNİK

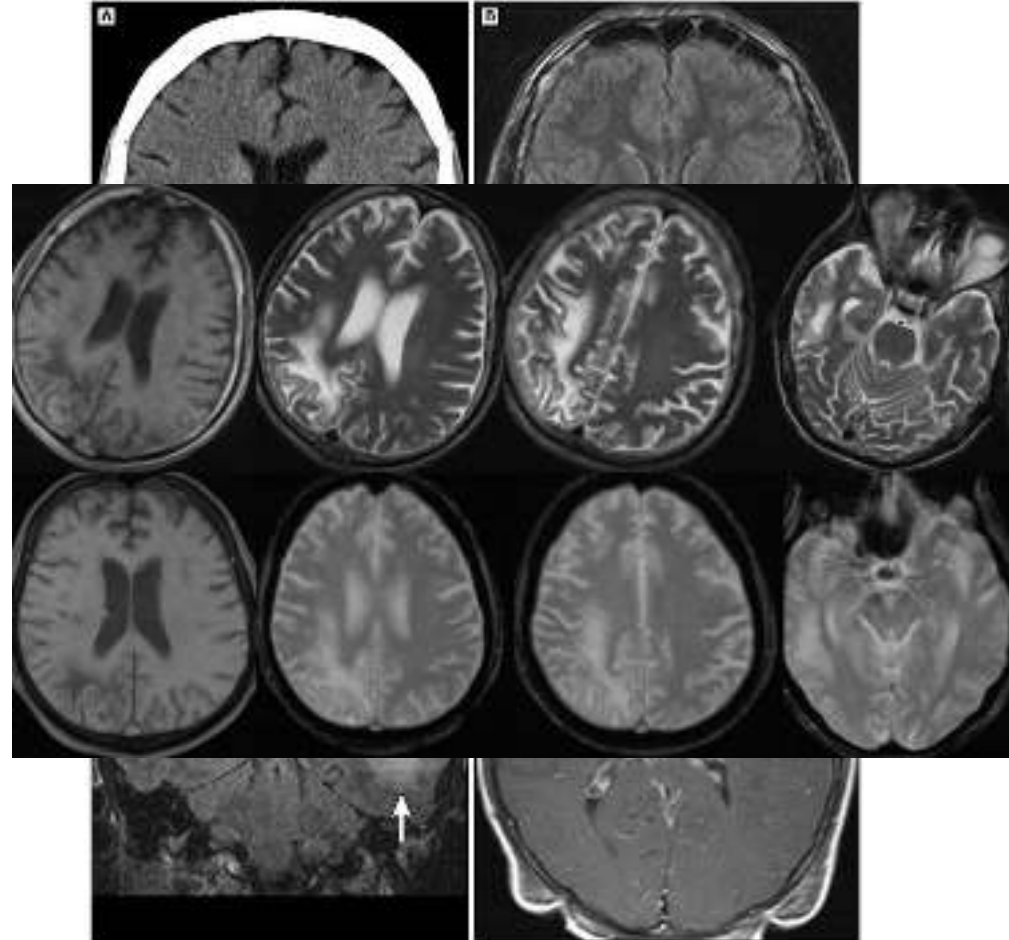
- ✓ Progresif multifokal lökoensefalopati, bir polyoma virüsü olan **JC virüsü**n n neden olduğu, **santral sinir sisteminin fokal demiyelinasyonu** ile karakterize fırsatçı bir enfeksiyonudur.
- ✓ Sıklıkla CD4 T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda görülmekle birlikte (<200/mm³), bazen etkin ART alan hastalarda da gelişebilmektedir.
- ✓ Tutulan beyin bölgesine göre deėişen fokal nörolojik kusurlara neden olur.
- ✓ Sıklıkla tutulan loblar oksipital (hemianopsi yapar), frontal ve parietal (afazi, hemiparezi ve duysal kusurlar), serebellar pedinküller ve derin beyaz cevherdir (dismetri, ataksi).
- ✓ Spinal tutulum nadirdir; optik sinirler tutulmaz.
- ✓ Klinik kötüleşme haftalar içinde gerçekleşir.



Progresif Multifokal Lökoensefalopati

Tanı-Görüntüleme

- ✓  demle  vrelenmeyen, **kontrast tutmayan** lezyonlarla karakterizedir;  vre yapılar üzerinde önemli bir kitle etkisi yoktur
- ✓ MR: Lezyonlar T2 FLAIR ağırlıklı sekanslarda hiperintens ve T1 ağırlıklı sekanslarda hipointens olarak görülür.



Progresif Multifokal Lökoensefalopati

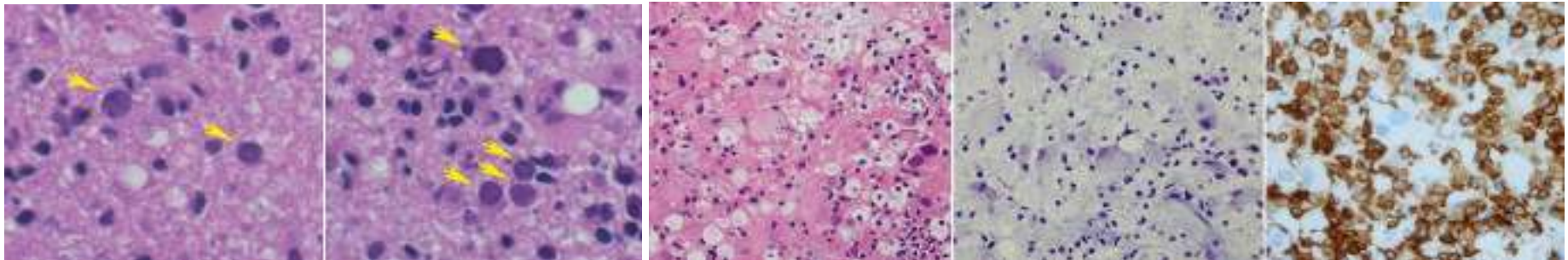
TANI-LP

- ✓ Uyumlu klinik ve nörolojik görüntüleme özelliklerine sahip hastalarda, PCR kullanılarak BOS'ta JCV DNA'sının varlığının gösterilmesi tanısaldır.
- ✓ Duyarlılığı >%95
- ✓ Ancak negatif bir PCR testi PML'yi dışlamaz
- ✓ JCV DNA negatif fakat PML şüphesi devam ediyorsa BOS analizi tekrarlanabilir.
- ✓ Diğer BOS bulguları spesifik değildir (hafif pleositoz-beyaz kan hücresi $<20/\text{mm}^3$, $<100 \text{ mg/dL}$ 'lik orta düzeyde bir protein artışı)

Progresif Multifokal Lökoensefalopati

TANI-Biyopsi

- ✓ Tipik histopatoloji üçlüsü: demiyelinizasyon, tuhaf astrositler ve geni lemi  oligodendroglial çekirdekler.
- ✓ JCV ile enfekte olmuş glial hücrelerin varlığı, poliyomavir s proteinleri için immünohistokimya veya JCV DNA'sı için in situ hibridizasyon ile doğrulanmalıdır.
- ✓ Nadiren  rnekleme hatası veya erken evre PML gibi durumlarda pozitif sonuç elde edilemeyebilir.



Progresif Multifokal Lökoensefalopati

TEDAVİ

- ✓ PML ve JC virüsü enfeksiyonlarının önlenmesi ve tedavisi için etkin bir antiviral tedavi yoktur.
- ✓ Temel yaklaşım immün fonksiyonun korunması ve HIV ile ilişkili immünosüpresyonun düzeltilmesi için **etkin bir ART rejimi** başlanmasıdır.
- ✓ HIV ile ilişkili PML'de BYYS sık gelişir ve steroid tedavisi gerektirebilir.

Santral Sinir Sistemi Kriptokokkozu

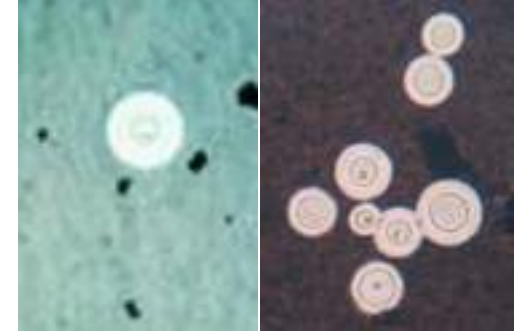
- ✓ Etken *cryptococcus neoformans* veya nadiren *cryptococcus gatti*
- ✓ SSS enfeksiyonu kriptokok enfeksiyonlarının en sık tutuluş yeri ve en sık ölüm nedenidir.
- ✓ Sıklıkla CD4 T lenfosit sayısı düşük olan hastalarda görülmektedir ($<100/\mu\text{l}$).
- ✓ Subakut menenjit veya meningoensefalit
- ✓ En sık görülen belirti iki taraflı ve yaygın baş ağrısı
- ✓ Ateş (%35'inde yok), kraniyal sinir felçleri, letarji, koma, hafıza kaybı, nöbetler (%8-25)
- ✓ Ense sertliği (%30)
- ✓ Yaklaşık yarısında oküler belirti ve bulgular
- ✓ En sık oküler felçler ve papilödem
- ✓ Koroidit, endoftalmit

Santral Sinir Sistemi Kriptokokkozu

TANI

- ✓ BOS'un Çini mürekkebi veya nigrosin ile boyanması

siyah zeminde kapsülün boyayı almaması nedeni ile beyaz tomurcuklanmış yapılar olguların %90'ından fazlasına tanı koyabilmek mümkün



- ✓ BOS kültürü (altın standart)

krem renkli mukoid koloniler
Genellikle 3-7 gün içinde



- ✓ Kriptokokal polisakkarit antijenini serumda veya BOS'da saptamaya yönelik testler olan lateks aglütinasyon ve enzim immünoassay yöntemleri

BOS CrAg
Duyarlılık %93 -%100
Özgüllük %93- %98

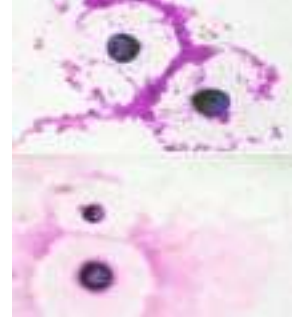
Serum CrAg
Nörolojik semptomların başlamasından haftalar önce saptanabilir
CrAg titreleri genellikle ilk organizma yükü ve prognozla ilişkilidir (takipte kullanılmaz)

BOS açılış basıncı yüksek
BOS'ta mononükleer hakimiyetli düşük beyaz kan hücresi (<50 /mm³)
BOS proteini hafif yüksek
BOS glukozu düşük veya normal
%25-30 olguda BOS normal

Santral Sinir Sistemi Kriptokokkozu TANI

✓ Histopatolojik inceleme

Histopatolojik boyalar (Gomori-metenamin gümüş boyası)
Polisakkarid kapsül boyaları (musikarmin ve alsiyan mavisi)



✓ Kan kültürü

Kan kültürlerinin %50-70'i, BOS
kültürlerinin %95'i pozitif

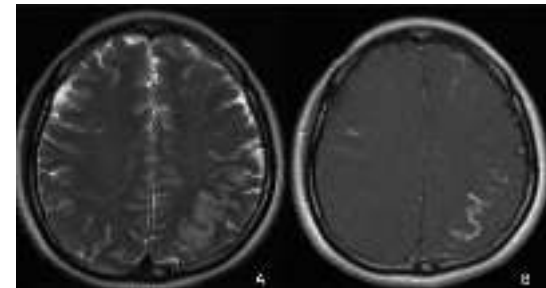
✓ Multipleks PCR

Duyarlılık ve özgüllük >%90
Ancak düşük mantar yüklerinde %50



✓ Radyografik görüntüleme

Genişlemiş Virchow-Robin boşlukları
Psödokistler
Kriptokokom
Leptomeningeal veya parankimal kontrast tutan lezyonlar
Puslu beyin tabanı



Santral Sinir Sistemi Kriptokokkozu

TEDAVİ

Kriptokokkoz tedavisi	
İndüksiyon tedavisi (2 hafta)	Amfoterisin deoksikolat 0,7-1 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün* veya Lipozomal amfoterisin B 3-4 mg/kg/gün + flusitozin 100 mg/kg/gün veya 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 veya Posakonazol 200 mg 4x1 PO veya Flukonazol 800-1200 mg/gün PO Flusitozine ulaşılamayan durumlarda; Lipozomal amfoterisin B 3-4 mg/kg IV + flukonazol 800-1200 mg PO or IV
Baskılama tedavisi (>1 yıl)	Flukonazol 200 mg/gün PO veya Itrakonazol PO 400 mg/gün veya Amfoterisin deoksikolat 1 mg/kg/hafta bir defa IV En az 1 yıl olmak üzere CD4 >100 hücre/μL ve 3 ay boyunca HIV RNA saptanamadığında kesilir

*Flusitozine intolerans varsa sadece amfoterisin B preparatları kullanılabilir.

- ✓ Kafa içi basınç artışının anti ödem tedavi ile azaltılması mümkün olmadığı için boşaltıcı lomber ponksiyonlar planlanmalıdır
- ✓ Kortikosteroid kullanımı önerilmez

ART, kriptokok tedavisi başladıktan 4 hafta sonrasına kadar ertelenmeli

Nörolojik komplikasyonları olan hastalarda indüksiyon tedavisi 6 hafta

İndüksiyon tedavisinden 2 hafta sonra BOS kültürü

Klinik yanıt alınamayan hastalarda BOS kültürleri negatif olana kadar indüksiyon tedavisine devam edilir

2.Hafta kontrol BOS kültürü pozitif olan hastaların konsolidasyon tedavisi 8 hafta



TEŞEKKÜRLER