

OLGU SUNUMU

Dr. Abdullah Bilal Dünder

SBÜ, Başakşehir Çam ve Sakura Şehir SUAM

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

OLGU

46 yaşında erkek, evli, emlakçı

Şikayet: İki aydır süren görsel-işitsel halüsinasyonlar, zihinsel karışıklık ve ajitasyon. Son birkaç gündür halsizlik, öksürük, 38.5°C'ye varan ateş

Hikaye

- İki ay önce unutkanlık, halüsinasyon görme şikayetiyle nöroloji ve psikiyatri değerlendirmesinde uzun süredir alkol tüketimi nedeniyle Wernicke-Korsakoff sendromu düşünülüp tedavi başlanmış
- Bir ay sonra kontrol tetkiklerinde Anti-HIV+, tarafımıza yönlendirilmiş. Polikliniğimizde BIC/TAF/FTC başlanmış
- 2 hafta sonra öksürük-balgam, halsizlik ve ateş nedeniyle acil servise başvurmuş. Göğüs hastalıkları tarafından fırsatçı enfeksiyonlar düşünülmüş. Servisimize interne edildi.

Özgeçmiş:

Bilinen kronik hastalığı yok, bilinen alerjisi yok

Soygeçmiş: Özellik yok

Alışkanlıkları:

Sigara: Kullanmıyor

Alkol: Her gün 35 cc (10 yıldır). 2 aydır kullanmıyor

Madde: Kullanmıyor

İlaç: Wernicke-Korsakoff sendromu tanısıyla B1 vitamini ve olanzapin 5mg

Fizik muayene:

Vücut sıcaklığı 36 C°, NDS: 83/ritmik, O₂ sat: %94 (oda havası), TA:141/74 mmHg

Bilinç açık, **yer-zaman oryantasyonu değişken**, kooperasyon rahat kuruluyor

Vücutta döküntü/kızarıklık yok, LAP yok

Konjonktivalar, skleralar doğal, orofarenks doğal

Akciğer seslerinde dinlemekle yaygın ronkus

KVS, batın ve GÜS değerlendirmesi doğal

Ense sertliği ve meningeal irritasyon bulguları saptanmadı, denge muayenesinde patoloji yok

Yatışından 2 hafta önce poliklinik kontrolünde (ilk tanı)

CD4: 244/mm³ (%21.6)

HIV-RNA: 1 120 000 kp/ml

Sifiliz antikoru total: negatif

IGRA: negatif

HBsAg: negatif

Anti HCV: negatif

Toxoplasma IgG: pozitif

BIC/TAF/FTC başlanmıştı



Yatış günü laboratuvar

WBC: $5.89 \times 10^9/L$ Hb: 10.4 g/dL Plt: $188 \times 10^9/L$ MCV: 82.2 fL LYM#: $1.6 \times 10^9/L$

INR: 1.2

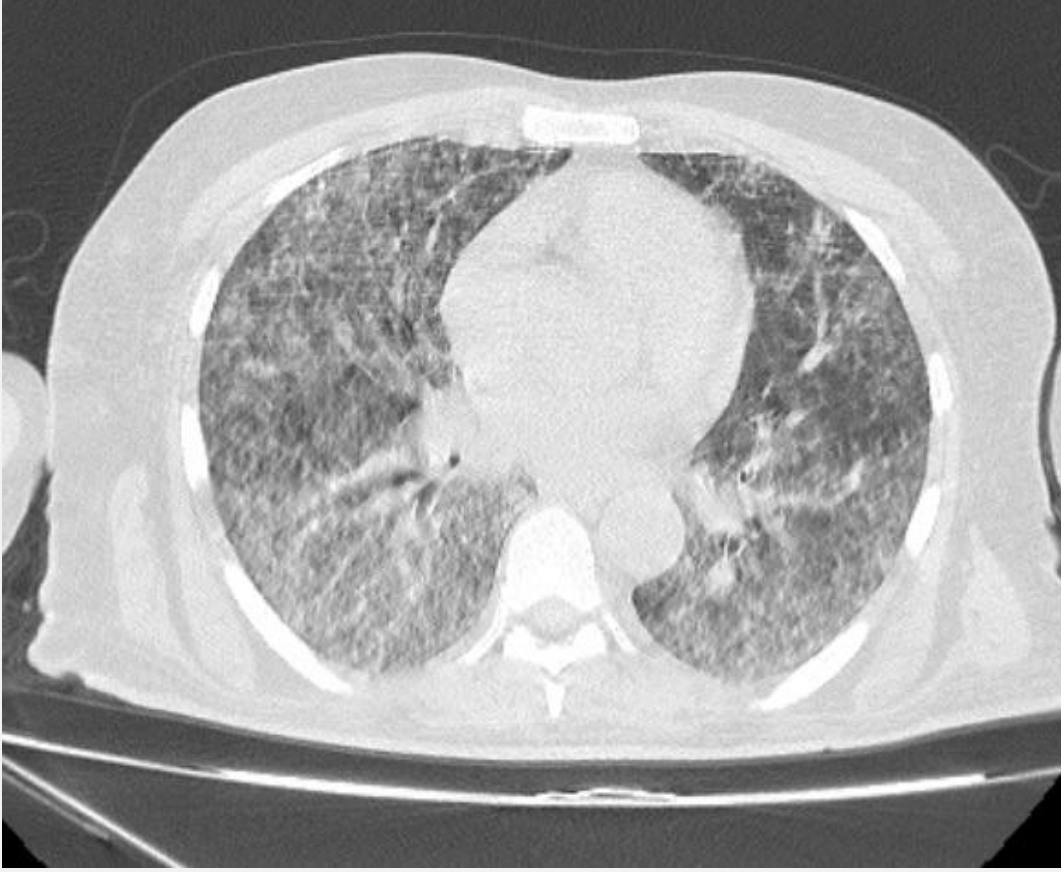
ALT: 35 U/L AST: 52 U/L

Kreatinin: 1.1 mg/dL e-GFR: 83

CRP: 95.6 mg/L

Prokalsitonin: 0.17 ng/mL

Toraks BT



Yaygın buzlu cam dansiteli
görünüm
(intersitisyel akciğer hastalığı?
alveolar hemoraji? pnömonik
infiltrasyon?)

Göğüs hastalıkları notu:
PCP, diğer fırsatçı enf

?

- Güncel CD4 sayısı, HIV RNA
- Hemokültür
- Solunum PCR paneli
- Balgam kültürü
- Balgamda *Pneumocystis jirovecii* DNA
- 3 gün üst üste sabah ilk balgamdan mikobakteri kültürü-ARB ve tüberküloz PCR istendi
- FOB planlandı

Tedavi

BIC/TAF/FTC

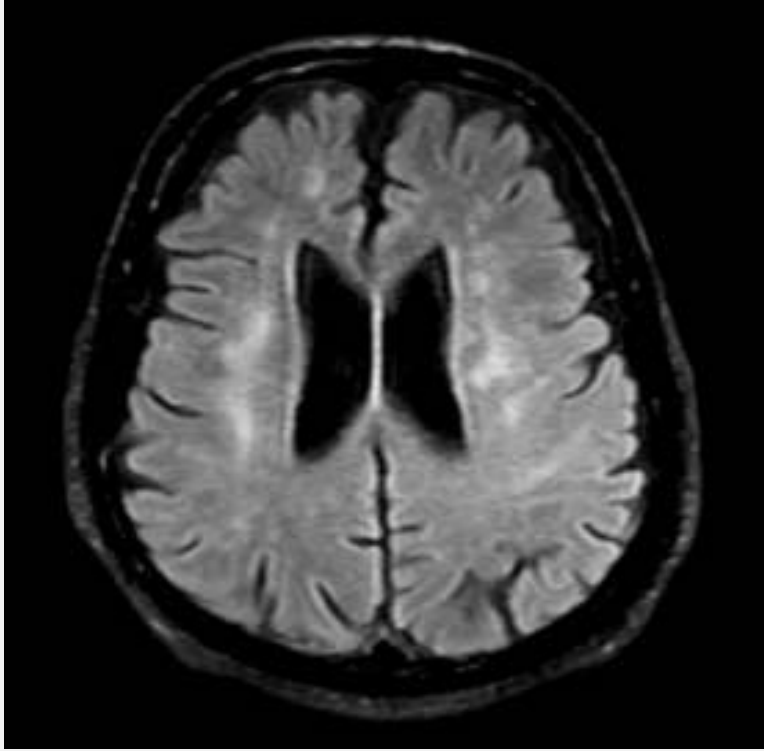
Olanzapin, Vitamin B1

Trimetoprim/sulfametoksazol (TMP/SMZ) 4x320/1200 mg iv (4x3 ampul)

Klaritromisin 2x500 mg po

Oseltamivir 2x75 mg po

Bilinç değişikliği nedeniyle kontrastlı kraniyal MRG ve LP planlandı



Beyin MR: Özellikle periventriküler derin beyaz cevherde olmak üzere corona radiata ve sentrum semiovale'de T2-flair serilerde birleşme eğilimli non-spesifik sinyal artımları mevcuttur.

Tariflenen alanlarda diffüzyon kısıtlanması, kitle lehine bası bulgusu ve kontrast tutulumu saptanmadı

?

- Ertesi gün kontrastlı kraniyal MRI, beyin ve sinir cerrahisi görüşü ile LP yapıldı

BOS renksiz ve berrak, basınç artışı gözlenmedi

hücre sayımı WBC:7/mm³ (PNL:1/mm³, MN:6)

Glukoz: 34.4 mg/dL, (eş zamanlı KŞ: 88 mg/dL), protein 775 mg/L, LDH 40 U/L

BOS kültürü, menenjit/ensefalit PCR paneli, mantar kültürü, mikobakteri kültürü, ARB incelemesi, TB PCR, JC virüs, *Toxoplasma gondii* DNA

BOS menenjit-ensefalit PCR panelinde CMV DNA PCR+

Yedek BOS'dan CMV DNA kantitatif çalışıldı, 199.903 IU/mL olarak sonuçlandı

Bronkoskopi yapıldı, BAL

Pneumocystis jirovecii DNA

CMV DNA

mikobakteri kültürü, ARB incelemesi, tüberküloz PCR

Kültür

Kültürde üreme olmadı

Pneumocystis jirovecii DNA pozitifliği saptandı

CMV-DNA 81575 IU/mL

Hasta CMV retinit? açısından göz hastalıklarına konsülte edildi, bulgu saptanmadı

- BOS CMV DNA sonucu ile hastaya gansiklovir 2x450 mg iv başlandı
- Solunum PCR panelinde patojen saptanmaması ve balgam kültüründe üreme olmaması üzerine 3.gününde oseltamivir ve klaritromisin kesildi
- *Pneumocystis jirovecii* DNA pozitifliği nedeniyle tedavi dozunda TMP/SMZ devam
- Hastanın gansiklovir tedavisinin 9.gününde bilincinde iyileşme görüldü, kişi ve zaman oryantasyonu düzeldi, yer oryantasyonu bozukluğu devam ediyor
- BOS ve BAL'dan TB tanısı için gönderilen testler negatif sonuçlandı

2 hafta sonra kontrol LP yapıldı

	Hücre sayısı (/mm ³)	Glukoz (BOS/Kan) (mg/dL)	Protein (mg/L)	CMV DNA (IU/mL)
1. LP	7 (1'i PNL)	34.4/88	775	199.903
2. LP (2. hf)	48 (4'ü PNL)	44/96	1744	3618

Protein ve hücre sayısında artış ve tam klinik yanıt olmaması nedeniyle nöroloji konsültasyonu istendi. Otoimmün ensefalit??????

Otoimmün ensefalit tetkikleri dış merkeze gönderildi

CMV DNA 3.618 IU/mL olması üzerine

Gansiklovir ile kombine foskarnet 2x4000 mg (2x45 mg/kg) başlandı

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).

Cytomegalovirus (CMV) Infections

Diagnosis and treatment

Diagnosis:

Retinitis: typical retinal lesions at ophthalmological examination AND response to therapy. Identification of CMV DNA by NAT in of aqueous and vitreous humor optional

Esophagitis/colitis: endoscopic presence of ulcerations AND typical histopathological picture (cellular / nuclear inclusion bodies) with identification of CMV antigens

Encephalitis/polyradiculomyelitis: clinical appearance AND identification of CMV DNA by NAT in CSF

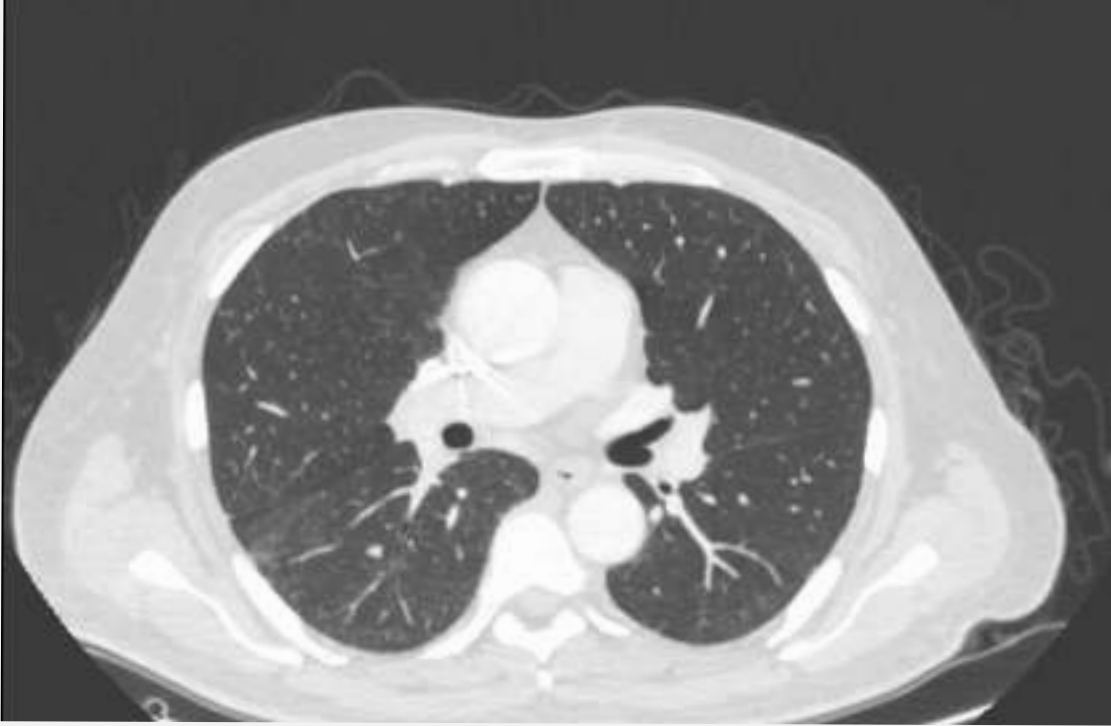
Identification of CMV-DNA in blood supportive, but not diagnostic of end-organ disease

Notes on treatment:

monitor renal function and adjust drug dose in renal impairment. See also Anti-infective/APCI interaction table

Disease	Drug	Dose	Comments
Retinitis, immediate sight-threatening lesions	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	3 weeks, then secondary prophylaxis
	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	Foscarnet used as alternative therapy if toxicity or resistance to ganciclovir. Most experts would add intravitreal injections of ganciclovir (2 mg) or foscarnet (2.4 mg) for 1-4 doses over 7-10 days in combination with systemic CMV treatment
Retinitis, small peripheral retinal lesions	valganciclovir	900 mg bid po (with food)	2-3 weeks, then secondary prophylaxis
	or ganciclovir	5 mg/kg bid iv	
Esophagitis/Colitis	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	If adverse reactions or ineligibility to ganciclovir/valganciclovir 3-6 weeks, until symptoms resolved, then secondary prophylaxis (switch to oral valganciclovir once tolerated)
	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	
	or foscarnet	90 mg/kg bid iv	In milder disease if oral treatment tolerated
	or valganciclovir	900 mg bid po (with food)	
Encephalitis/Myelitis	ganciclovir	5 mg/kg bid iv	Treat until symptoms resolved with clearance of CMV-DNA in CSF, then secondary prophylaxis
	foscarnet	90 mg/kg bid iv	

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



- **Toraks BT (1 ay sonra kontrol)**
- Her iki akciğerde sağda daha belirgin sentrilobüler dansite artışları izlenmektedir
- Sağ akciğer üst lobda periferik alanda silik buzlu cam dansiteleri mevcut
- Bulgular; respiratuar bronşiolit ve eşlik eden viral enfeksiyon açısından anlamlı olabilir. Klinik ile birlikte değerlendirme önerilir.

Foskarnet ile kombine edilmiş tedavisinin 21. gününde LP yapılması planlandı

Bu dönemde hastanın ajitasyonu geriledi, halüsinasyonları azaldı. Yer oryantasyonu değişken, kişi-zaman oryantasyonu tamdı. Kombine tedavinin 20. gününde yer oryantasyonu da tamdı

3. LP'de BOS Menenjit PCR paneli negatif

CMV DNA 194 IU/mL

Glukoz: 55.4 mg/dL, protein 337 mg/L

WBC:7, MN:5, PMN:2

- Genel durumu iyi, vitalleri stabil, oryante-koopere hastanın ajitasyonları azaldı, tedavi uyumu arttı, ateşı olmadı, solunum yakınmaları azaldı
- Hasta ısrarla çıkmak istedi, 1 hafta daha kombine tedavi
- Oral valgansiklovir 2x900 mg, olanzapin, B1 vitamin ve BIC/F/TAF ile sık aralıklı poliklinik kontrolü önerisiyle taburcu

	HIV-RNA kp/ml	CD4#	CD4%
ilk tanı	1.120.000	244	21.58
2.hafta	14.100	354	23.63
6.hafta	1.020	401	26.25

- Poliklinikte otoimmün ensefalit panelinin (kan ve BOS örnekleri) takibi yapıldı
- Taburculuğunun 2. haftasında Anti-Yo sınırda pozitif olarak sonuçlandı, nöroloji konsültasyonu istendi
- Nöroloji tarafından BOS'ta paraneoplastik panel ile konfirme edilmesi önerilmesi üzerine hastaya tekrar LP yapıldı
- Aynı zamanda BOS hücre sayımı, biyokimya, kantitatif CMV DNA çalışıldı

- BOS **CMV DNA negatif**
- WBC: 9/mm³, MN:9
- Protein 530 mg/L, glukoz: 51.5 mg/dL
- Valgansiklovir 1x900 mg
- TMP-SMX 1x1 tb
- Hastanın takibi polikliniğimizden devam etmektedir

Secondary Prophylaxis / Maintenance therapy: Cytomegalovirus (CMV) Retinitis

Stop: Inactive lesions treated for at least 3 months AND CD4 count > 100 cells/ μ L with HIV-VL undetectable over 3 months

Regimens	valganciclovir (preferred regimen)	900 mg qd po (with food)	
	or ganciclovir	5 mg/kg qd iv (x 5 days/ week)	
	or foscarnet	90-120 mg/kg qd iv (x 5 days/ week)	

When to Start Maintenance Therapy

After induction therapy for CMV retinitis, chronic maintenance therapy should be continued,^{9,14,19,22,66} until immune reconstitution occurs as a result of ART **(A1)**. Maintenance therapy is started after induction has achieved control of retinitis, as evidenced by resolved or markedly reduced retinal lesion opacity, indicating virus inactivity. Although several regimens are effective for chronic suppression—including parenteral ganciclovir, parenteral foscarnet, and parenteral cidofovir—oral valganciclovir may be the easiest and least toxic to administer to an outpatient population, provided that GI absorption is adequate. Systemic therapy must be administered to prevent disease in the contralateral eye until immune reconstitution has occurred.

The choice of regimen (i.e., which drug[s] and whether given intravitreally, orally, or intravenously) should be made in consultation with an ophthalmologist. Considerations should include the anatomic location of the retinal lesion; vision in the contralateral eye; and a patient's immunologic and virologic status, comorbidities, concomitant medications, and response to ART.

After resolution of the acute CMV syndrome and initiation of effective ART, chronic maintenance therapy is not routinely recommended for CMV GI disease, pneumonitis, and central nervous system disease unless there is concurrent retinitis, there have already been recurrent infections, or severe disease was present initially **(BII)**.

Indications for Discontinuing Secondary Prophylaxis

- CD4 count increased from ≤ 200 cells/mm³ to > 200 cells/mm³ for ≥ 3 months as a result of ART **(AII)**, or
- Can consider if CD4 count is 100–200 cells/mm³ and HIV RNA remains below limits of detection of assay used for 3 to 6 months **(BII)**
- For people with HIV in whom PCP occurs at a CD4 count ≤ 200 cells/mm³ while not on ART, discontinuation of prophylaxis can be considered once HIV RNA levels are suppressed to below limits of detection of the assay used for ≥ 3 to 6 months, although there are no data to support recommendations in this setting **(CIII)**.
- **Note:** If an episode of PCP occurs at a CD4 count ≥ 200 cells/mm³ while a patient is on ART, it would be prudent to continue PCP prophylaxis for life, especially with plasma HIV RNA below level of detection, regardless of how high the CD4 cell count rises as a consequence of ART **(BIII)**.



TEŞEKKÜRLERİMİZLE..