



# PROBLEMLİ OLGULARLA HIV ENFEKSİYONU

## EKMUD İSTANBUL GÜNLERİ

**Yrd. Doç. Dr. Uluhan Sili**

Marmara Üniversitesi

Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

**03-11-2015**

# OLGU

- 59 yaş, erkek, sigortacılıktan emekli, bekâr
- İshal, karın ağrısı, ateş → **ACİL SERVİS**
  - ishal 1.5 ay önce başlıyor
  - günde 15 – 20 kez olarak başlıyor, 30 – 40'a kadar çıkıyor
  - her seferinde bol miktarda dışkılama oluyor
  - karın ağrısı var, tenezm var
  - bulantı-kusma yok, yutma güçlüğü yok
  - kan var, mukus yok
  - arada bir üşüme–titremeli ateş geliyor; ölçmemiş
  - zamanla dışkılama sıklığı günde 5 – 10'a düşüyor
  - sağlık kurumuna başvurmuyor, ilaç kullanmıyor, diyet (şeftali-patates yiyerek) yapıyor

# OLGU

- bu süreçte 10 kg kaybediyor
- hastane başvurusundan 2 hafta önce ayaktan başlayıp, zamanla tüm bacağı içeren bilateral şişlik oluyor
  - hasta bu nedenle yüreyemeyecek hâle geliyor
- taze süt tüketiyor, bu süttten yoğurt yapıp yiyor
- hayvan, doğa teması yok
- seyahat öyküsü yok
- çevresinde başka ishal olan yok
- riskli besin tüketimi tariflemiyor
- bitkisel ilaç tüketmiyor
- sistem sorgulamasında başka özellik yok

# OLGU

- Özgeçmiş
  - DM, HT, KAH, KBY tanıları yok
  - geçirilmiş tüberküloz yok
  - oral kandidiyaz, genital ülser, zona öyküsü yok
  - en son riskli cinsel ilişki 5 yıl önce
- 8 ay önce (Aralık ayında) 7 ve 10 gün süren iki grip benzeri hastalık geçirmiş
  - ateş, yaygın vücut ağrısı var
  - ağız içi ülser, boğaz ağrısı, boyunda beze veya döküntü olmamış
- Alışkanlıklar
  - 30 paket-yıl sigara, alkol sosyal içici
  - uyuşturucu madde kullanımı bildirmiyor

# Fizik Muayene

- GD iyi-orta, koopere-oriente
- Ateş 36° C, Nb 72/dk, SS 16/dk, KB: 110/67 mmHg
- Baş/boyun
  - orofarenks doğal, LAP yok
- Solunum sistemi
  - ral, rhonchus yok; her iki hemitoraks solunuma eşit katılıyor
- Kardiyovasküler sistem
  - S1, S2 doğal; ek ses, üfürüm yok
- Gastrointestinal sistem
  - hipogastrik ve sol alt kadran palpasyonla hassas, rebound yok
  - KC nonpalpable, traube açık
- Ekstremiteler
  - her iki bacak tümüyle şiş ve ödemli, gode bırakıyor
  - bilateral ayak bileği ve pretibial bölgede kızarıklık ve ısı artışı var
- Cilt muayenesi
  - döküntü yok

# Başlangıç Tetkikler

- Biyokimya
  - Na **130** mEq/L  
K 3.8 mEq/L
  - Ca **6.7** (c8.7)mg/dL  
PO<sub>4</sub> **1.68** mg/dL
  - BUN 12 mg/dL  
Kreatinin 0.75 mg/dL
  - ALT 19 U/L AST 20 U/L  
TB 0.37 mg/dL
  - Albumin **1.44** g/dL  
Total protein **4.38** g/dL
  - PT **15.1** sn INR 1.28  
aPTT 26.3
  - TİT: protein ( – ), RBC 1, WBC 1
  - CRP **78** mg/L ( × 15.6)
  - Prokalsitonin 0.1 ng/mL (0-0.5)
- Hemogram
  - WBC **3100** hc/mm<sup>3</sup>  
Ne % 64 (2000 hc/mm<sup>3</sup>)  
Ly % 24.5 (**800** hc/mm<sup>3</sup>)
  - Hb **8.1** g/dL HCT %24.1  
MCV 83.5fL
  - Plt 171,000 hc/mm<sup>3</sup>
- Dışkı mikroskopisi
  - **Lökosit ve eritrosit** görüldü

# OLGU-ÖZET

- Uzamış ishal (**enterokolit**)
  - invazif/ inflamatuvar
- Her iki bacakta ileri ödem
- Derin hipoalbuminemi
  - nefrotik sendrom değil
  - KC sentez bozukluğu değil
  - emilim?
- Lenfositopeni
- Acil servisteyken anti-HIV isteniyor ve pozitif bulunuyor

# Servis Testleri

- Seroloji
  - HBsAg ( - ) anti-HBc IgG ( + )  
anti-HBs ( + )
  - anti-HCV ( - )
  - anti-HAV-IgG ( + )
  - VDRL/RPR ( - )
  - anti-toksoplasma IgG ( - )
  - anti-CMV-IgG ( + )
- CD4 yüzdesi ve sayısı
  - Ly:  $4100 \times \%22 = 902$
  - **%33**
  - **298** hc/mm<sup>3</sup>
- HIV-RNA
  - **166,606** kopya/mL
- Biyokimya
  - 25-OH Vitamin D **8.88** ng/mL

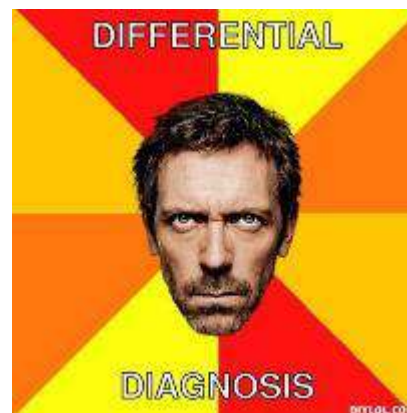


# Servis Seyri

- Sıvı, elektrolit desteği
- Albumin infüzyonu, diüretik
- Total parenteral nutrisyon
- Kan kültürü
- Acilde siprofloksasin ve metronidazol p.o. başlanmıştı
  - metronidazol ile devam edildi
- Serviste dışkılama sıklığı ve seyri
  - 3-5 kez/gün; bazen cıvık, bazen katı

## Causes of diarrhea in patients with AIDS

<b>Protozoal</b>	<b>Bacterial</b>
Microsporidium*	Salmonella*
Cryptosporidium*	Campylobacter*
Isospora belli	Mycobacterium avium complex
Giardia lamblia	Mycobacterium tuberculosis
Entamoeba histolytica	Clostridium difficile
Leishmania donovani	Shigella
Blastocystis hominis	Small bowel bacterial overgrowth
Cyclospora sp	Vibrio sp
<b>Viral</b>	<b>Fungal</b>
Cytomegalovirus*	Histoplasmosis
Herpes simplex	Coccidiomycosis
Adenovirus	Candida albicans
Rotavirus	<b>Idiopathic</b>
Norwalk	"AIDS enteropathy"
HIV	
<b>Gut neoplasms</b>	
Lymphoma	
Kaposi's sarcoma	
<b>Pancreatic insufficiency</b>	
<b>Infectious pancreatitis</b>	
Cytomegalovirus	
Mycobacterium avium complex	
<b>Drug-induced pancreatitis</b>	
Didanosine	
Pentamidine	
<b>Tumor invasion</b>	
Lymphoma	
Kaposi's sarcoma	



\* More frequent.

# Tahmin



**IT'S NOT  
LUPUS**

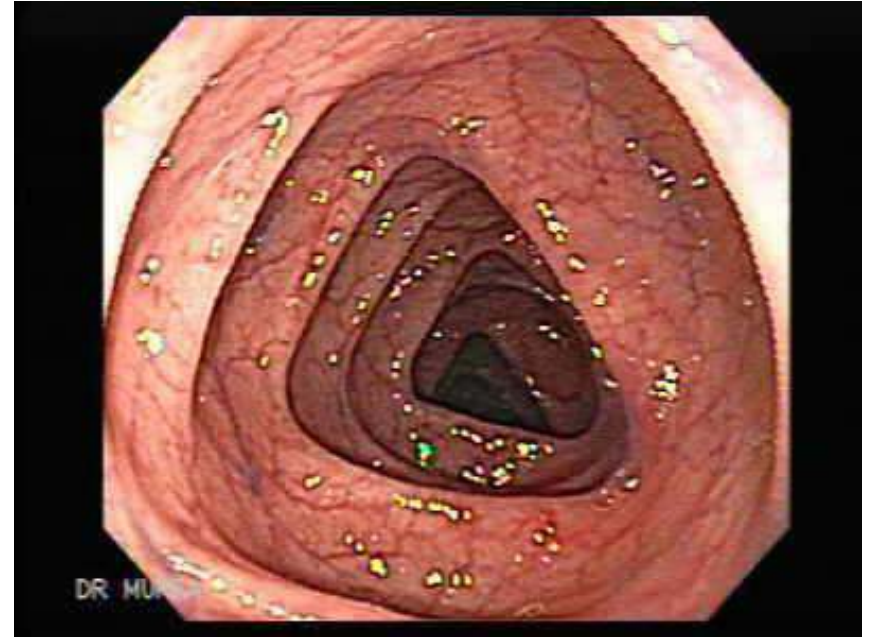
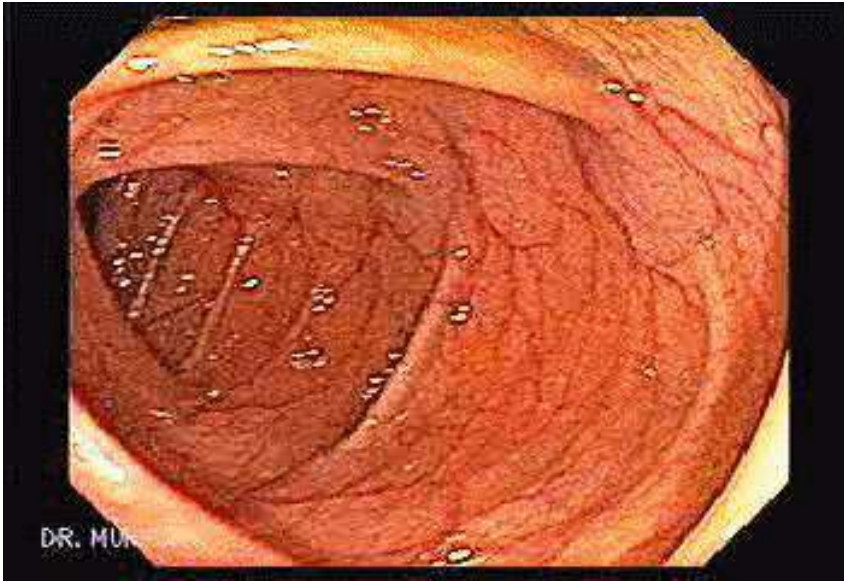
# Servisteyken Kronik İshaline Yönelik Tetkikler

- Dışkı kültürü
  - Patojen salmonella, shigella üremedi
- *Giardia* antijeni
  - negatif (x2)
- *Entamoeba histolytica* antijeni
  - negatif (x2)
- *Clostridium difficile* toksin A/B
  - negatif (x2)
- Dışkıda parazit incelemesi
  - negatif ( × 3)
- Dışkının modifiye EZN boyanarak incelenmesi
  - negatif ( × 3)
- Gastrointestinal patojen paneli (PCR): negatif ( × 1)
  - *Salmonella* spp.
  - *Campylobacter* spp. (*jejuni* ve *coli*)
  - *Shigella* spp.
  - EIEC
  - Shigatoxin 1 ve 2

# Anti Retroviral Tedavi

- HIV ilaç direnci için plazma örneği alındıktan sonra ART başlandı
  - Truvada (TDF/FTC) tb 1x1 aç/tok
  - Prezista (darunavir) tb (400mg) 1x2 tok
  - Norvir (ritonavir) tb (100mg) 1x1 tok
  - Tivicay (dolutegravir) tb (50mg) 1x1 aç/tok
    - polivalan katyonlu ilaçlarla (Al/Ca/Mg içeren antiasit/ laksatif) alınmamalı; soda?
    - DTG 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir
- Kolonoskopi planlandı

# Kolonoskopi (normal görünüm)



# Kolonoskopi



1 inen kolon



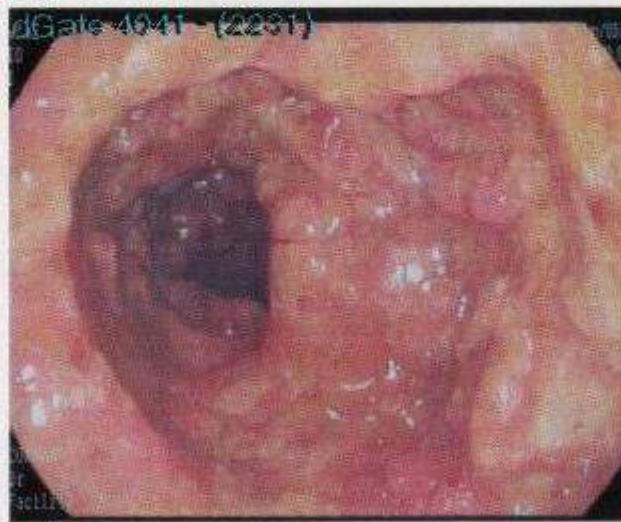
2 inen kolon



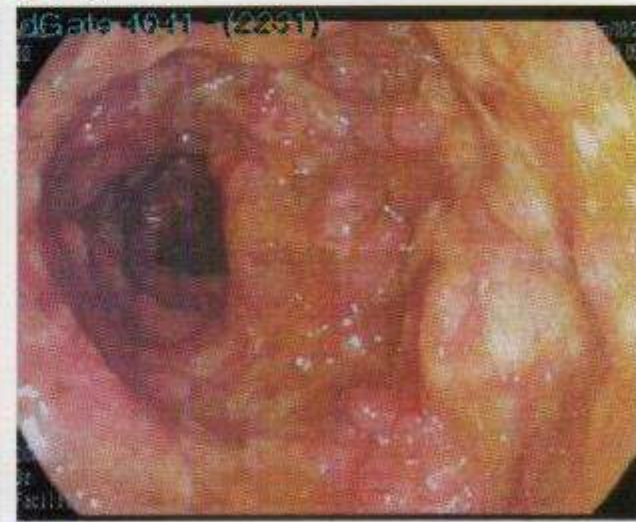
3 Sigmoid kolon



4 Rektum



5 Rektum



6 Rektum

**Rektumdan başlayarak inen kolona kadar ilerleyen yaygın ülserler ve pseudopolipler**

# Tahmin

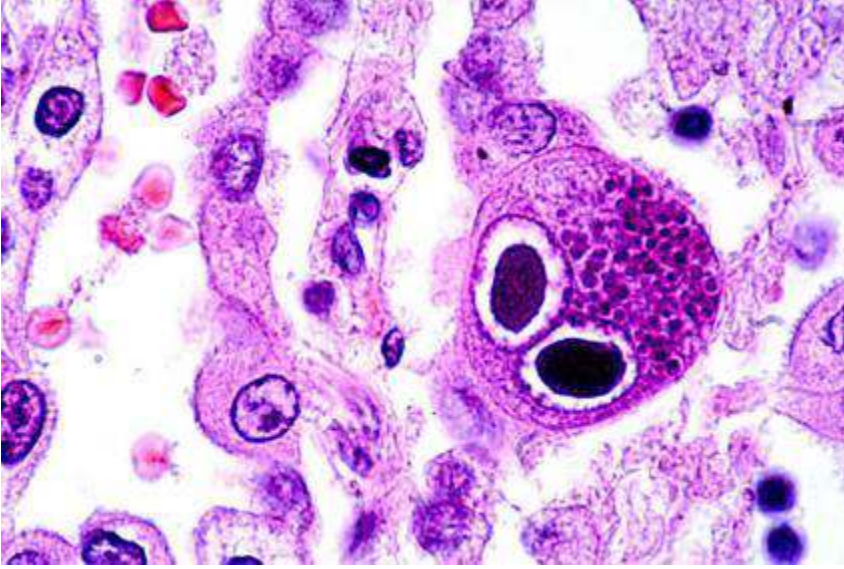




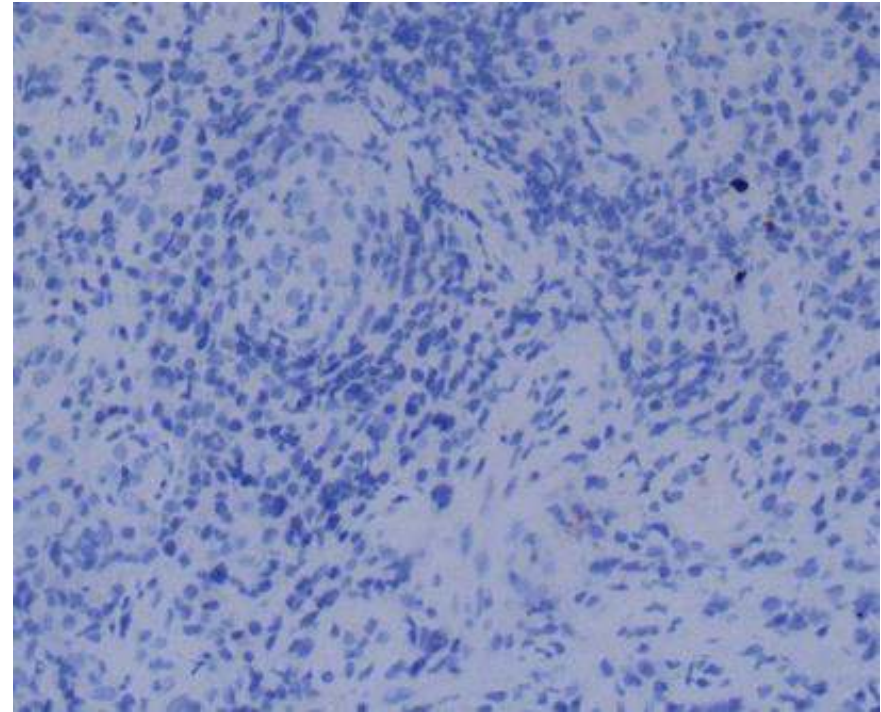
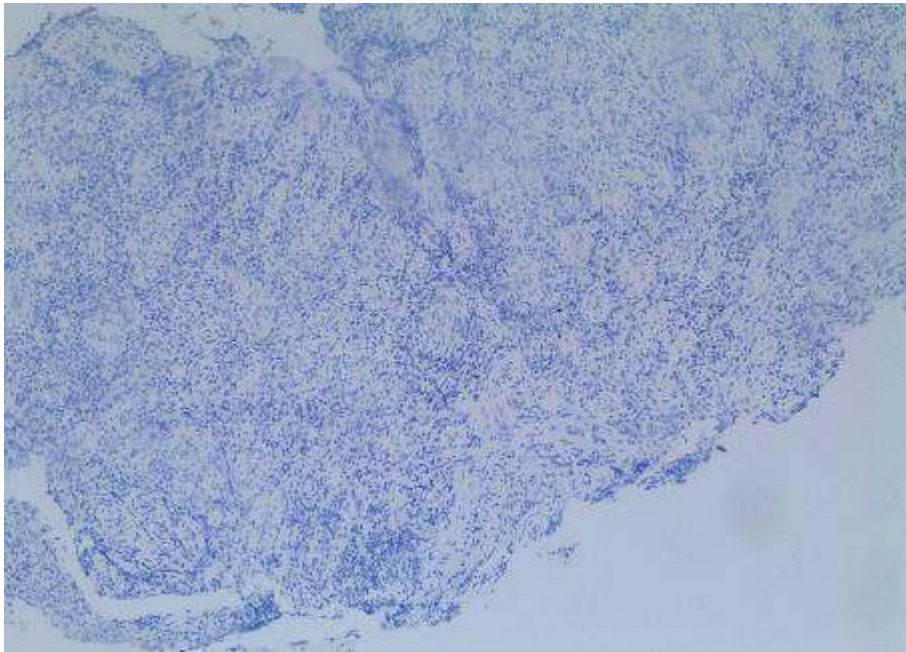
# Patolojik Tanı

- İmmunhistokimya paneli
  - HHV-8: negatif
  - CMV: seyrek ve dağınık **nükleer immunekspresyon** saptandı
- Patoloji tanısı
  - Ülserasyon, granülasyon dokusu, ödemli kolon mukozası, rektum, kolonoskopik biyopsi
- Epikriz
  - İmmunhistokimyasal olarak CMV pozitifliği nedeni ile etiolojide **CMV koliti** düşünülmüştür

# Baykuş Gözü



# CMV- H & E



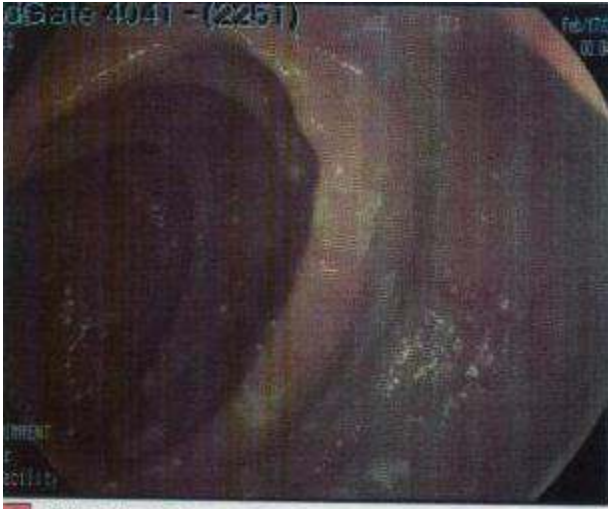
# CMV-immunhistokimya



# Anti-CMV Tedavi?

- Hastanın GD'u iyi, bacak ödemi geriledi
- İshali geriledi ama dışkılama paterni normalleşmedi
- Patolojik tanı CMV koliti ile uyumlu ancak hastanın CD4 eksikliği beklenen derinlikte değil
- Bilateral fundus muayenesi doğal
- Kolonoskopi tekrarı...

# Kolonoskopi (tekrar)



1 Çıkan kolon



2 Transvers kolon



3 Sigmoid kolon



4 Rektum



5 Rektum distali

Ülserler ve pseudopolipler rektumda devam etmekle beraber lezyon miktarında gerileme mevcut

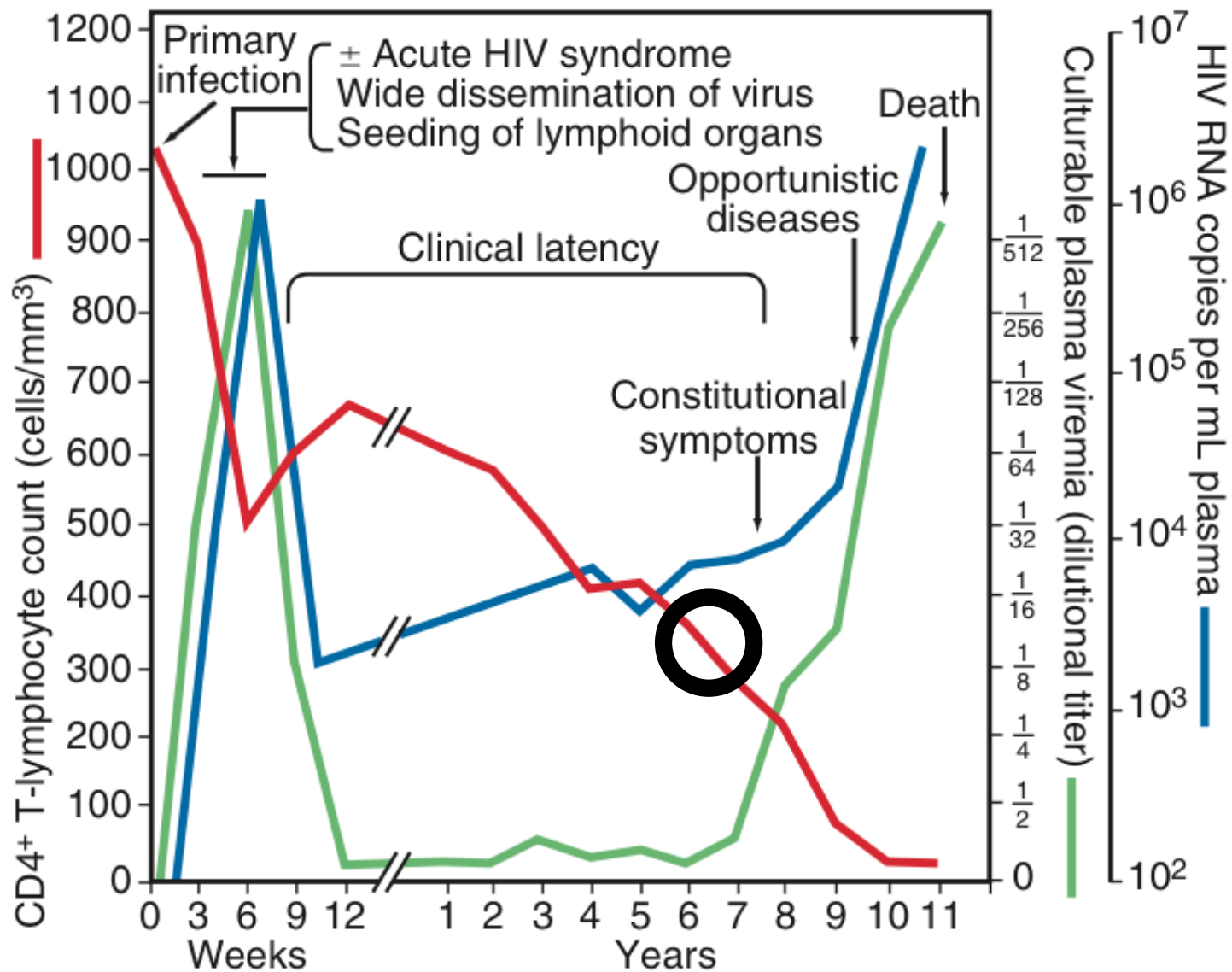
# Tedavi Optimizasyonu

- Darunavir ve ritonavir kesildi
- Truvada 1x1tb ve dolutegravir 1x50 mg olarak devam edildi
- Valgansiklovir 450mg tb 2x2tb (900mg/gün) başlandı

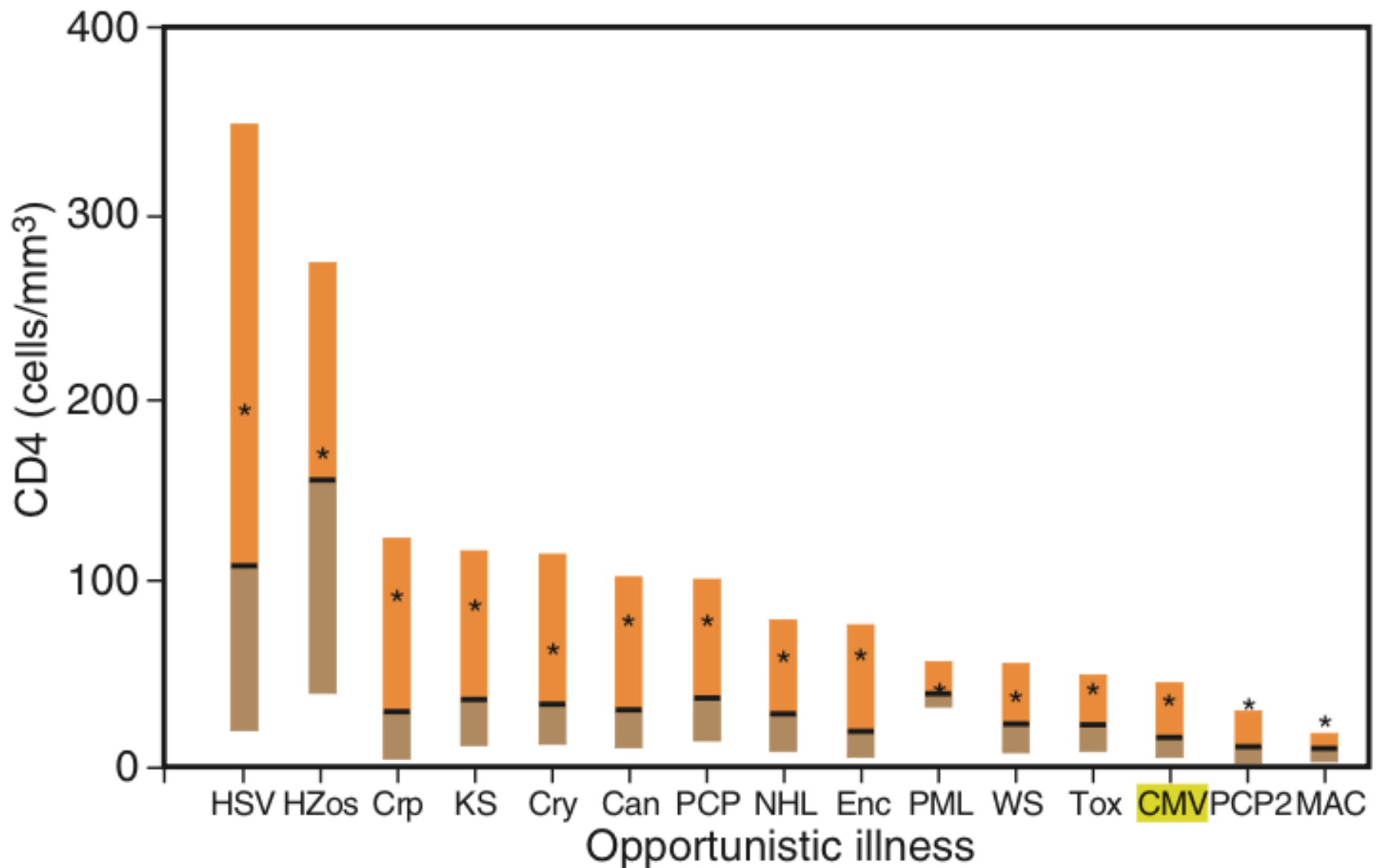
# ART'ye Yanıt

	01.07.2015	08.07.2015	10.08.2015	09.09.2015
<b>ART günü</b>	-	<b>Başlangıç</b>	<b>1. ay</b>	<b>2. ay</b>
HIV-RNA (k/mL)	<b>166,606</b>	-	<b>1415</b>	<b>144</b>
CMV-DNA (k/mL)	-	<b>5717</b>	-	<80
WBC sayı/mm <sup>3</sup>	4100	5099	4100	7400
% lenfosit	%22	%27	%44	%31
lenfosit sayı/mm <sup>3</sup>	<b>902</b>	1378	1800	2300
% CD4	%33	%29	%38	%30
CD4 sayı/mm <sup>3</sup>	<b>298</b>	<b>400</b>	684	690
Hb, g/dL	<b>8.1</b>	<b>9.8</b>	<b>11.2</b>	13.6
Albümin, g/dL	<b>1.44</b>	<b>2.6</b>	<b>3.3</b>	3.6
Total protein, g/dL	<b>4.38</b>	<b>6.19</b>	7.21	7.3
Ca, mg/dL	<b>6.7 (8.7)</b>	<b>7.6 (8.7)</b>	<b>8.3 (8.9)</b>	8.8
PO <sub>4</sub> , mg/dL	<b>1.68</b>	<b>1.94</b>	3.42	3.1





**FIGURE 124-1** Natural history of HIV infection in the absence of therapy in a hypothetical patient. (From Fauci AS, Pantaleo G, Stanley S, et al. Immunopathogenic mechanisms of HIV infection. *Ann Intern Med.* 1996;124:654-663.)

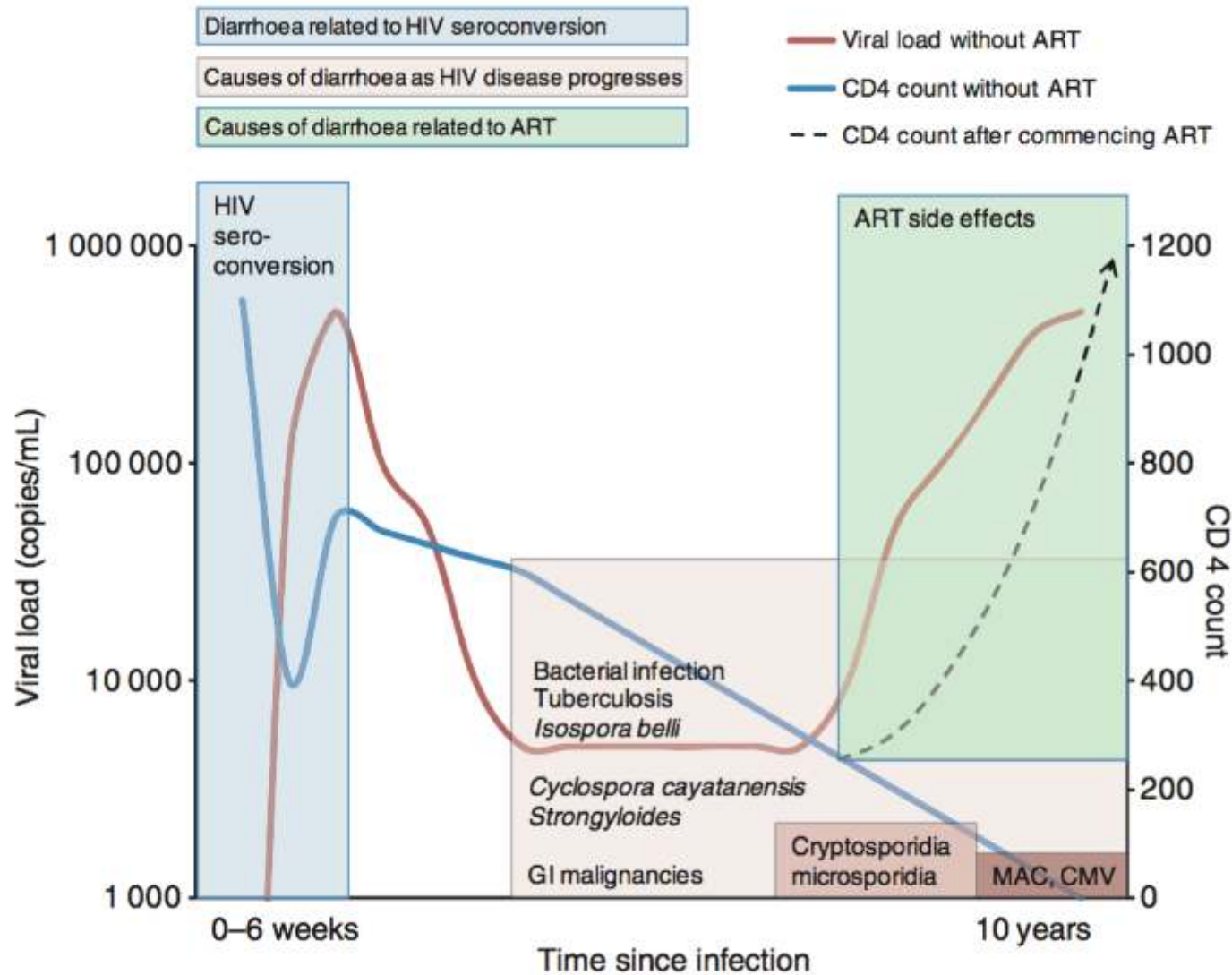


**FIGURE 124-3** Range of CD4 lymphocyte counts at the time of diagnosis of opportunistic diseases in HIV-infected patients. Boxes

# Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient

N. A. Feasey<sup>\*,†</sup>, P. Healey<sup>‡</sup> & M. A. Gordon<sup>\*</sup>

*Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 587-603



# Loss of Cytomegalovirus-Specific CD4<sup>+</sup> T Cell Responses in Human Immunodeficiency Virus Type 1–Infected Patients with High CD4<sup>+</sup> T Cell Counts and Recurrent Retinitis

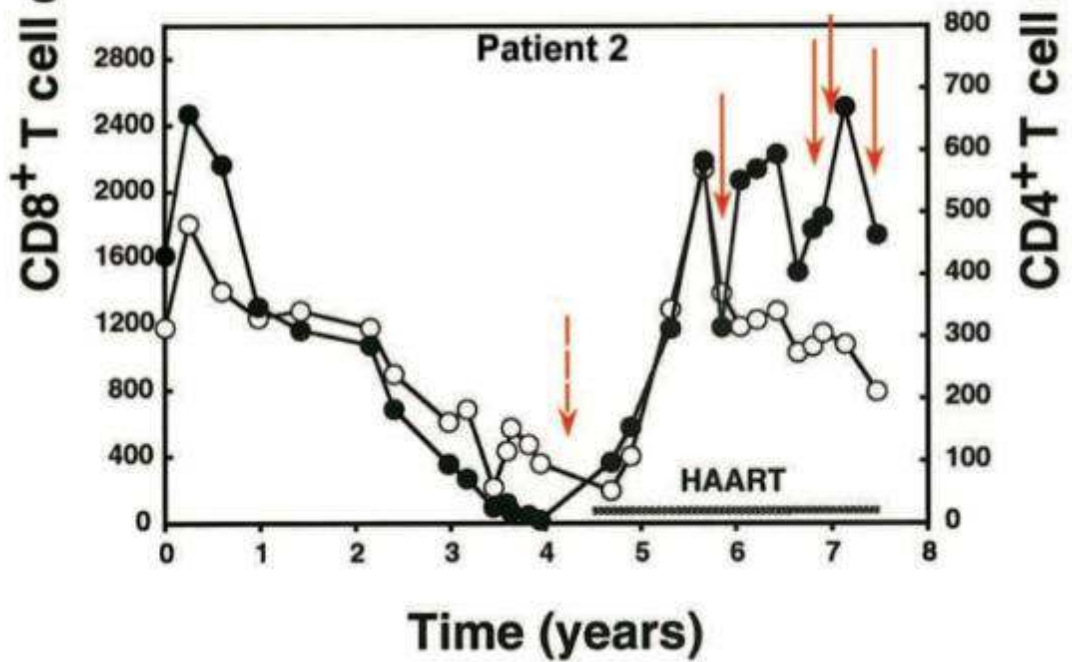
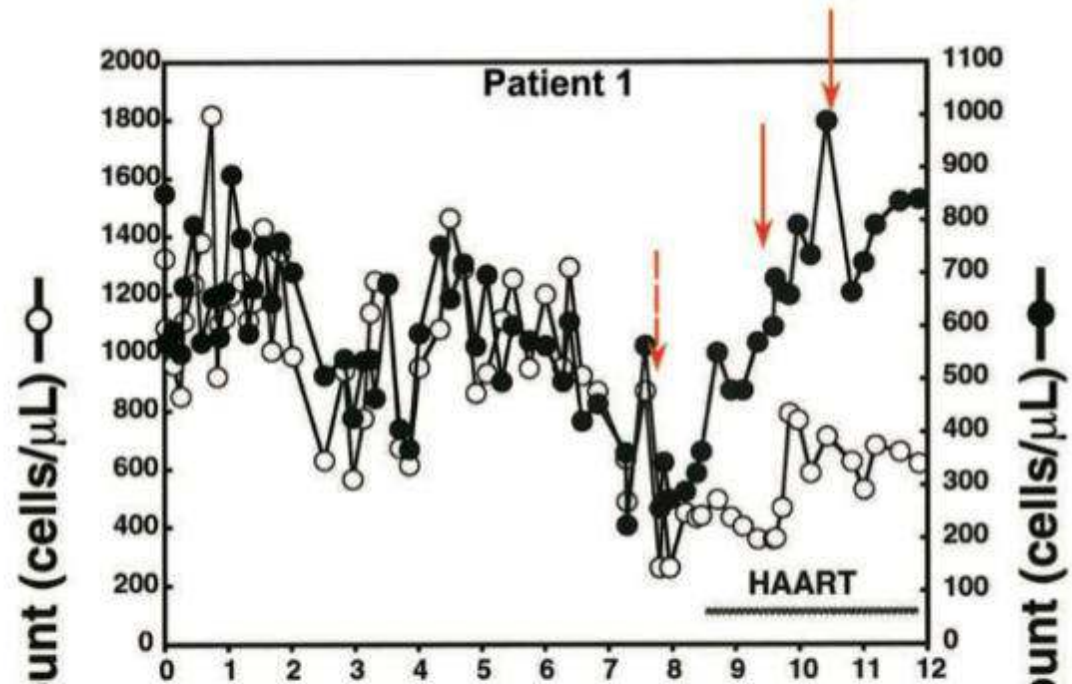
Krishna V. Komanduri,<sup>1,2,a</sup> Judith Feinberg,<sup>5</sup>  
Robert K. Hutchins,<sup>6,7</sup> Ronald D. Frame,<sup>6</sup>  
Diane K. Schmidt,<sup>1</sup> Mohan N. Viswanathan,<sup>1,a</sup>  
Jacob P. Lalezari,<sup>4</sup> and Joseph M. McCune<sup>1,2,3</sup>

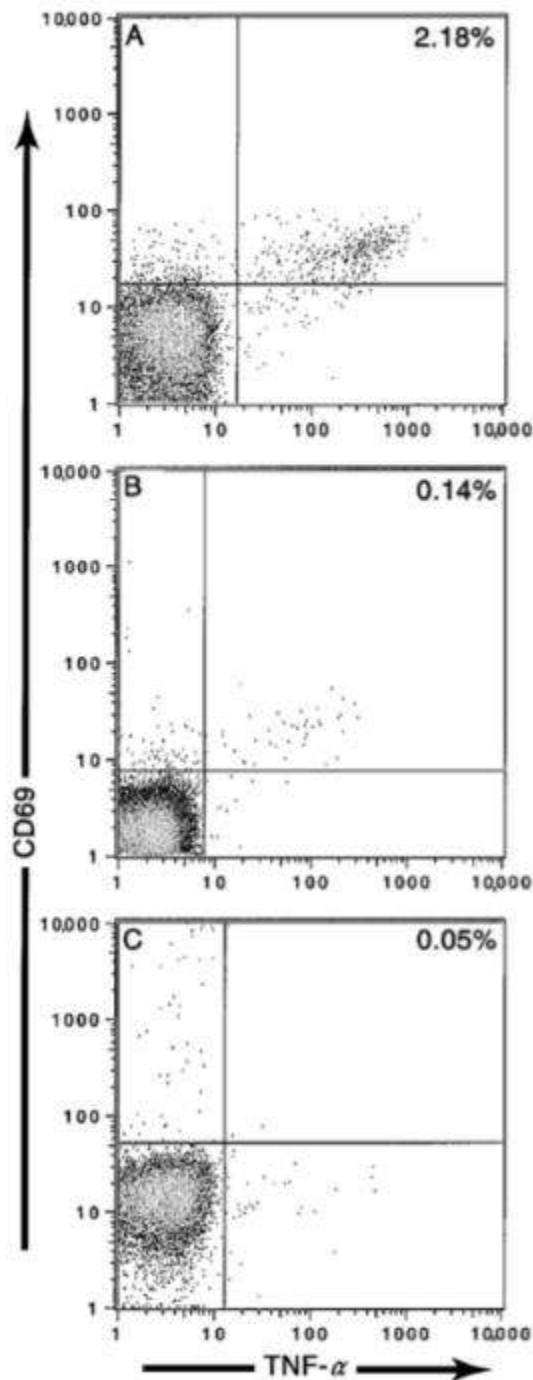
<sup>1</sup>Gladstone Institute of Virology and Immunology, Departments of <sup>2</sup>Medicine and <sup>3</sup>Microbiology and Immunology, University of California, San Francisco, and <sup>4</sup>Quest Clinical Research, San Francisco, California; Departments of <sup>5</sup>Medicine and <sup>6</sup>Ophthalmology, University of Cincinnati College of Medicine, and <sup>7</sup>Cincinnati Eye Institute, Cincinnati, Ohio

Clinical histories are reported for 2 patients treated with highly active antiretroviral therapy (HAART) who experienced multiple relapses of cytomegalovirus (CMV) retinitis, despite suppression of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) viremia and improvement in CD4<sup>+</sup> T cell counts (to >400 cells/ $\mu$ L). CMV-specific CD4<sup>+</sup> T cell immune reconstitution was measured directly, using cytokine flow cytometry, which revealed persistent deficits in CMV-specific CD4<sup>+</sup> T cell responses in both patients. CMV-specific T cells constituted 0.14% and 0.05% of the total CD4<sup>+</sup> T cell count in these patients, which is significantly lower than the percentages for 34 control subjects (0.6%–46%; CD4<sup>+</sup> T cell count range, 7–1039 cells/ $\mu$ L;  $P = .019$ ). Deficits in pathogen-specific immune responses may persist in some individuals, despite suppression of HIV-1 replication and substantial increases in circulating CD4<sup>+</sup> T cells after HAART, and such deficits may be associated with significant morbidity from opportunistic infections.

The Journal of Infectious Diseases 2001;183:1285–9

© 2001 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.





**Figure 2.** Cytomegalovirus (CMV)-specific CD4<sup>+</sup> T cell responses in a human immunodeficiency virus (HIV)-1-infected control subject and in HIV-1-infected patients with recurrent retinitis. Peripheral blood mononuclear cells were stimulated with CMV antigens and were stained for an activation marker (CD69) and for intracellular tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ . CMV-specific CD4<sup>+</sup> T cell frequencies (percentage shown in each plot) were determined by CD69<sup>+</sup>TNF- $\alpha$ <sup>+</sup> cells. *A*, CMV-specific response (2.18%) in a CMV-seropositive, HIV-1-infected control subject with a CD4<sup>+</sup> T cell count of 438 cells/ $\mu$ L is typical of responses in individuals without a history of CMV retinitis [5]. *B*, Response (0.14%) in patient 1 during a period of retinitis quiescence in August 1998. *C*, Response (0.05%) of patient 2 at the time retinitis recurred in his right eye in January 1999.

# HIV-CMV Hastalığı-CD4

In addition to absolute CD4 counts, CMVR may be correlated with other predictive factors; for example, rapid decline in CD4 counts by  $> 100$  cells per  $\mu\text{l}$  after diagnosis of CMVR,<sup>1,3,4</sup> high HIV viral loads  $> 100\,000$  copies per ml, and presence of CMV viremia.<sup>5</sup> Other risk predictors, such as trends in CD4 counts and viral load should also be considered. Therefore, the clinical diagnosis of CMVR should not be dismissed in the presence of a normal CD4 count.

BC Ang and SC Teoh

National Healthcare Group Eye Institute, Tan Tock Seng Hospital, Singapore, Singapore  
E-mail: Stephen\_Teoh@ttsh.com.sg

*Eye* (2012) 26, 1153–1154; doi:10.1038/eye.2012.105;  
published online 18 May 2012

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

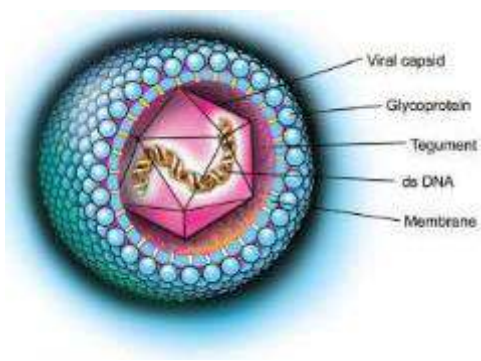


Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America

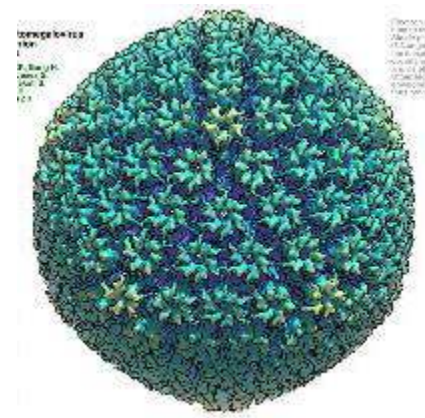
**Cytomegalovirus Disease** (Last updated October 28, 2014; last reviewed July 8, 2013)

---





# Sitomegalovirus



- Herpesviridae ailesinden çift sarmallı DNA virüsü
- Erişkin yaş grubunda seroprevalanslık %40 - %99
- immün kaçış mekanizmaları  $\Leftrightarrow$  etkin hücresel ve humoral immünite
- primer enfeksiyon sonrası hayat boyu latent kalır
  - miyeloid soy (monosit/makrofaj), vasküler endotel, renal epitel, tükürük bezi, pneumositler, fibroblastlar, nöronal hücreler, düz kas hücreleri
- latent  $\Leftrightarrow$  litik

# Epidemiyolojisi

- CMV hastalığının çoğu seropozitiflerde gerçekleşir
  - re-aktivasyon veya re-enfeksiyon
- CMV hastalığı riski
  - ilerlemiş immünosupresyon
    - CD4 <50 hücre/mm<sup>3</sup>
  - daha önceki fırsatçı enfeksiyonlar
  - yüksek düzey CMV viremisi (bir değer?)
  - yüksek plazma HIV-RNA düzeyi (>100,000 kopya/mL)

# Epidemiyolojisi

- Etkin ART öncesi
  - AIDS'li hastaların %30'unda CMV retiniti
- Etkin ART'la birlikte
  - bu oran %75 - %80 oranında geriledi ↓ □

# Belirti ve Bulgular

- Retinit
  - CMV'ye bağlı en sık tutulan organ
- Kolit
  - CMV'ye bağlı organ tutulumu olanların %5 - %10
- Özefajit
- Pnömonit
- Nörolojik tutulum
  - demans, ventriküloensefalit, poliradikülomiyelopati

# CMV koliti

- Düşük ateş, kilo kaybı, iştahsızlık, karın ağrısı, şiddetli ishal, kırıklık
- Perforasyon yapıp akut karına sebep olabilir
  - kalın barsakta ve özellikle çekumda
- BT'de kolon duvarında kalınlaşma görülebilir
- Kanama ve perforasyon hayatı tehdit eden komplikasyonlarıdır

# CMV koliti tanısı

- Organ tutulumlu CMV hastalığı tanısında
  - PCR ile viremi saptanması
    - duyarlılık ve özgüllüğü düşük
- **Endoskopi** ile mukozal ülserlerin saptanması ve **histopatoloji** ile intranükleer/ intrasitoplazmik inklüzyonları gösterilmesi

# Korunma

## CMV'ye maruziyeti önleme

- HIV tanısı alanlarda anti-CMV-IgG bakılmalı
- Seronegatifler
  - çocuk bakımı, kreşe giden çocuğu olması = risk
  - el hijyeni ve eldiven kullanımı
  - seronegatiflerden veya lökosit filtrelenmiş kan ile transfüzyon
  - riskli cinsel temastan kaçınma ve kondom kullanımı

# Korunma

## CMV hastalığını önleme

- ART ile CD4  $>100$  hc/mm<sup>3</sup>
- Etkin ART öncesi dönemde
  - oral gansiklovir ile primer profilaksi etkili bulunmuş
- Çağdaş ART döneminde
  - CD4  $<100$  hc/mm<sup>3</sup> ve CMV viremisi olanlarda plasebo kontrollü deneme
  - Organ tutulumlu hastalığı önlemede faydası gösterilememiş
  - ART alsın almasın valgansiklovirle primer profilaksi **önerilmiyor** (AI)



# Korunma

- Hastalık belirtilerini **erken** tanıma ve uygun tedaviyi başlama
- Hastaları **bilgilendir** (gözde yüzen cisimcikler, görme keskinliğinde azalma, ör. gazete okurken) (BIII)
- CD4  $<50$  hc/mm<sup>3</sup> olanlarda yıllık oftalmolojik muayene (CIII)
- HIV Medicine 2013
  - CD4  $<200$  hc/mm<sup>3</sup> olanlarda 3 – 6 ayda bir dilate pupille fundoskopik muayene

# CMV koliti tedavisi

- Retiniti dışladıktan sonra ART başla
  - retinit varsa ART öncesi 2 hafta anti-CMV tedavi verilmeli (IRIS'i önlemek için)
- Anti-CMV tedavi
  - 21 – 42 gün süre ile (CII) veya
  - belirti ve bulgular düzelene kadar
- Gansiklovir  $2 \times 5\text{mg/kg}$  IV başlayıp
  - hasta oral almaya başladığında valgansiklovir  $2 \times 900\text{ mg PO}$  (BI)
  - Valcyte 450mg film tb; **tok** alındığında emilim  $\uparrow$
- Kliniği hafif olan hastalarda oral valgansiklovir (BIII)
- CMV hastalığı hafif ve etkin ART hemen başlanabiliyorsa anti-CMV tedavi verilmeyebilir (CIII)
- Gansiklovir tolere edilemez veya gansiklovir direnci varsa iv foskarnet (AI)

# Nüksün Önlenmesi

- CMV retinitisi
  - indüksiyon (14-21 gün) → immün derlenme olana kadar 2° profilaksi veya kronik idame tedavisi (AI)
  - Anti-CMV tedavi en az 3 – 6 ay devam etmeli
  - ART ile CD4>100 hc/mm<sup>3</sup> olduktan 3 – 6 ay sonrasına kadar idame tedavi verilmeli (AI)
- CMV kolitinde idame tedavisi genelde gerekmez
  - nüks olursa düşünölmeli (BIII)

# SONUÇ

- HIV enfeksiyonunda ishal etiyolojisi çok çeşitli
  - enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı tanılar
  - dışkı analizi
  - multidisipliner yaklaşım
    - sigmoidoskopi → kolonoskopi/ endoskopi
- CMV hastalığı derin CD4 eksikliği olmayan hastalarda da karşımıza çıkabilir



# İlginiz İçin Teşekkürler!

**Yrd. Doç. Dr. Uluhan Sili**

Marmara Üniversitesi

Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

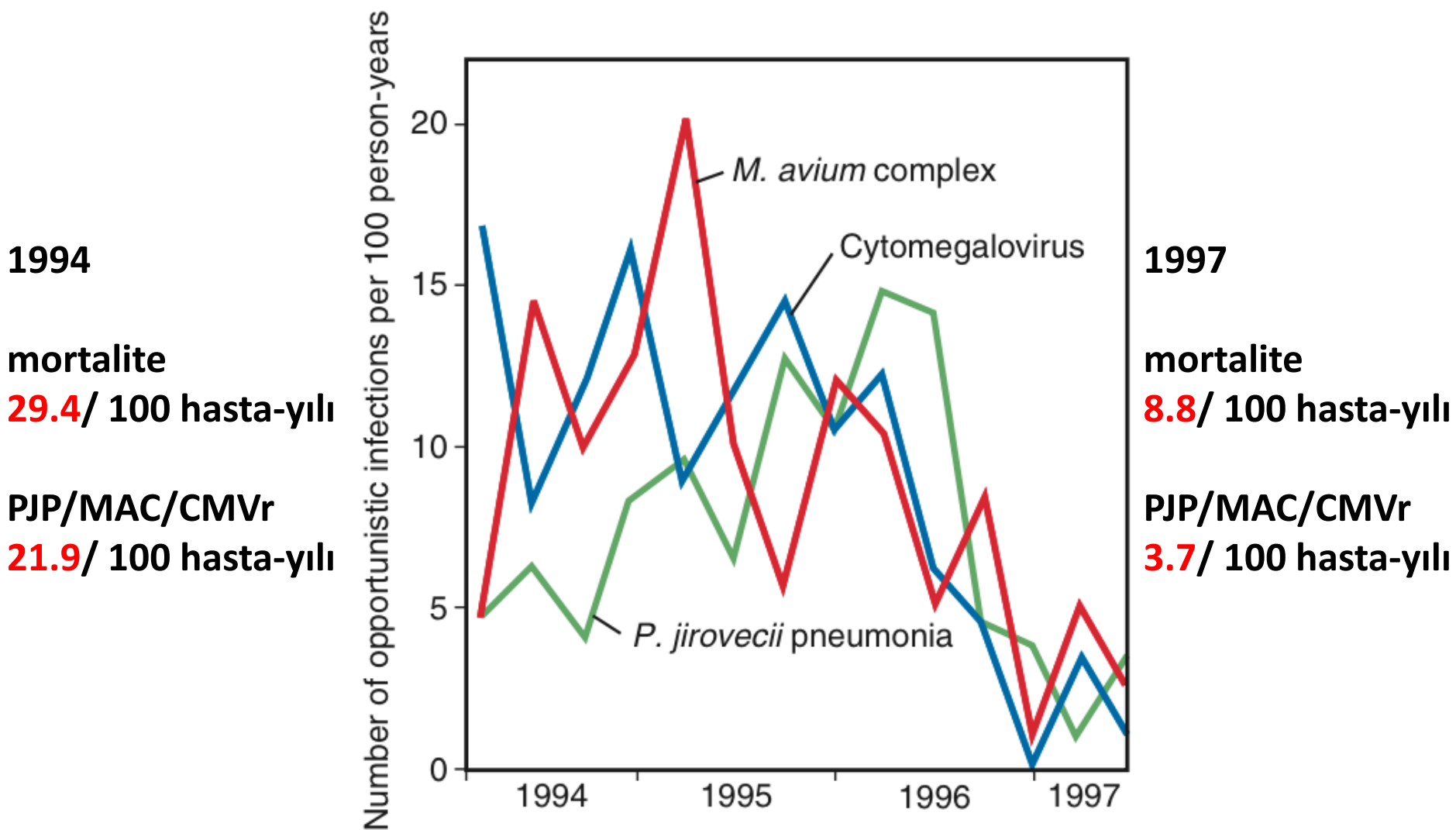
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

[uluhan@hotmail.com](mailto:uluhan@hotmail.com)

# Kronik HIV Enfeksiyonundan Şüphelenilen Durumlar

Patients with suspected chronic HIV infection — HIV testing should be offered to patients with signs or symptoms consistent with chronic HIV infection. Clues to the possible diagnosis of HIV infection include the following signs and symptoms (if found without an alternative explanation):

- Thrush
- Unexplained weight loss or fevers
- Unexplained dementia
- Generalized lymphadenopathy
- Aseptic meningitis
- Peripheral neuropathy
- Herpes zoster (particularly if disseminated or involves more than one non-adjacent dermatome)
- Oral hairy leukoplakia
- Opportunistic infections suggesting defective cell-mediated immunity
- Kaposi's sarcoma
- B cell lymphoma, especially if extranodal and aggressive
- Unexplained cytopenias



**FIGURE 124-5** Incidence of selected opportunistic infections in HIV-infected patients and a CD4<sup>+</sup> count lower than 100/mm<sup>3</sup> in the HIV Outpatient Study in the era before and after the introduction of protease inhibitors. (From Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al.

# Tedavinin İzlenmesi

- Gansiklovir/ valgansiklovir
  - anemi, nötropeni (%24-%40), trombositopeni (%15-%20), bulantı, ishal, renal disfonksiyon
- Foskarnet
  - nefrotoksisite, elektrolit imbalansı, nöbet
- tam kan sayımı, serum elektrolitleri (K, Mg, Ca, PO<sub>4</sub>) ve renal fonksiyon (AIII)
  - indüksiyon sırasında haftada iki kez
  - idame sırasında haftada bir kez