

Olgularla Fırsatçı Enfeksiyonların Yönetimi **-Kriptokok Enfeksiyonu-**

Dr. Bülent Durdu

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.

Olgu

- 43 yaşında Kenya'lı kadın
- Konfeksiyon mağazasında satış elemanı
- 5 gündür devam eden

Yüksek ateş

Baş ağrısı

şikayeti ile başvuruyor

Geçmiş tıbbi öykü

- 2011 Ağustos ayında Akciğer tüberkülozu
- 6 ay anti tüberküloz tedavi
- Kontrolleri normal

Fizik muayene

- Aksiller ateş: 38. 5°C
- Şuur açık, koopere, oryante
- Ense sertliği: pozitif
- KIBAS bulgusu yok
- Nörolojik defisit yok
- Diğer sistem muayeneleri doğal

Laboratuvar

- ÜRE: 21mg/dl
- Kreatinin: 0,5mg/dl
- ALT: 16U/L
- AST: 19U/L
- Na: **131mmol/L**
- K: 5mmol/L
- Cl: 93mmol/L
- Ca: 8,6mg/dl
- WBC: 4030/mm³
- LENFOSİT: 1560/mm³
- PLT: 180,000 /mm³
- HGB: 13g/dl
- CRP: **57mg/ml**
- SED: **46 mm/h**
- Anti-HIV: **pozitif**
- Anti-HBs: **pozitif**
- Rubella IgG: **pozitif**
- Tokso IgG: **pozitif**
- CMV IgG: **pozitif**

Laboratuvar

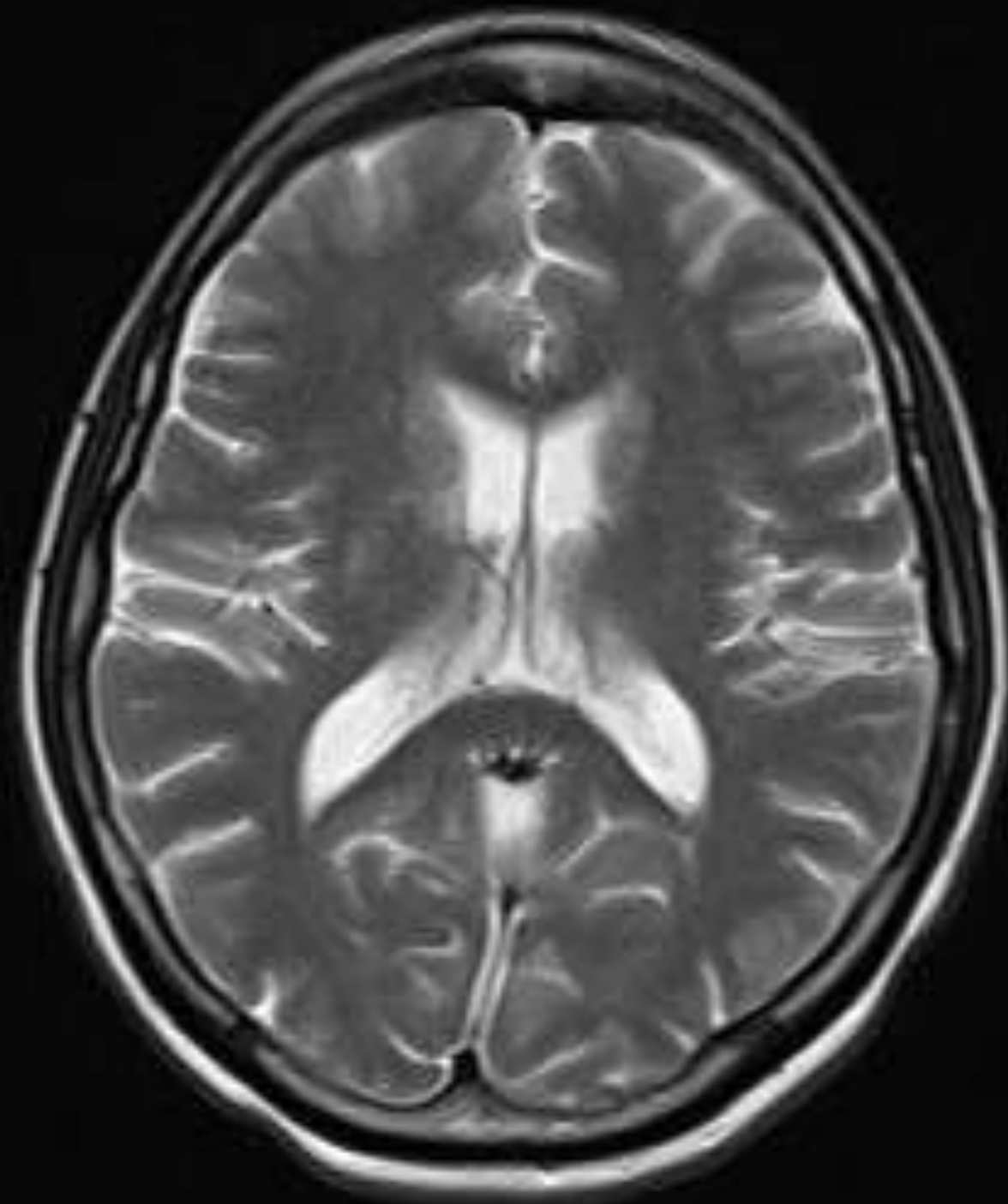
BOS	İlk başvuru
Glukoz	26mg/dl
EZKŞ	101mg/dl
Protein	97mg/dl
Lökosit sayısı	200/mm ³
Lökosit tipi	%90 lenfosit
Gram	Nadir lökosit ve maya
Çini mürekkebi	Geniş kapsüllü maya
BOS Kültürü	<i>C. neoformans</i>
Kan kültürü	<i>C. neoformans</i>

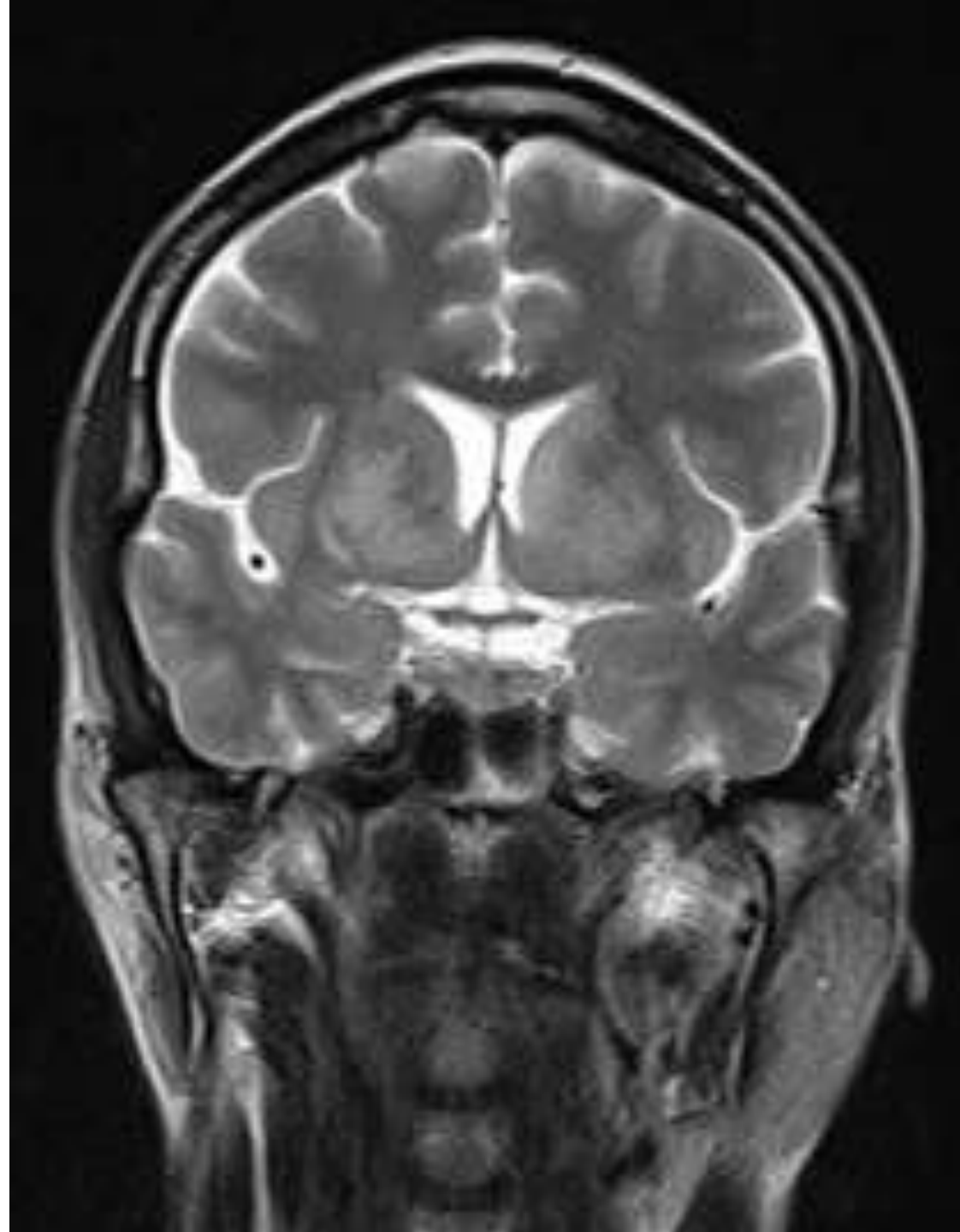
Laboratuvar

- HIV RNA: 284,000 kopya/ml
- CD4: 90 hücre/ μ L

R







Özet

- 43 yaşında kadın,
- 5 gündür yüksek ateş, baş ağrısı
- 38.5°C, ense sertliği pozitif
- CRP ~10 kat ↑, Anti-HIV: pozitif
- LP sonucu:
 - BOS şekeri düşük
 - Protein hafif yüksek
 - Lenfositik pleositoz (200/ mm³, %90 lenfosit)
 - Çini mürekkebinde geniş kapsüllü maya

Tedavi

- Lipozomal amfoterisin B 5 mg/kg/gün IV ve flukonazol 800 mg/gün IV
- Bactrim fort tb 1x1 ve proflaktik olarak başlanmış

- Tedavinin 3. günü: şikayetler gerilemiş

Takip

BOS	İlk başvuru	Tedavi 7.gün
Glukoz	26mg/dl	28mg/dl
EZKŞ	101mg/dl	116mg/dl
Protein	97mg/dl	75mg/dl
Lökosit sayısı	200/mm ³	20/mm ³
Lökosit tipi	%90 lenfosit	%95 lenfosit
Gram	Nadir lökosit ve maya	Nadir lökosit
Çini mürekkebi	Geniş kapsüllü maya	Az sayıda kapsüllü maya
BOS Kültürü	C. neoformans	Üreme yok
Kan kültürü	C. neoformans	-

Takip

BOS	İlk başvuru	Tedavi 7.gün	Tedavi 14.gün
Glukoz	26mg/dl	28mg/dl	44mg/dl
EZKŞ	101mg/dl	116mg/dl	152mg/dl
Protein	97mg/dl	75mg/dl	53mg/dl
Lökosit sayısı	200/mm ³	20/mm ³	20/mm ³
Lökosit tipi	%90 lenfosit	%95 lenfosit	%95 lenfosit
Gram	Nadir lökosit ve maya	Nadir lökosit	Nadir lökosit
Çini mürekkebi	Geniş kapsüllü maya	Az sayıda kapsüllü maya	Mikroorganizma yok
BOS Kültürü	C. neoformans	Üreme yok	Üreme yok
Kan kültürü	C. neoformans	-	-

Takip

- İndüksiyon tedavisi 21 güne tamamlandı
- Konsolidasyon tedavisi: Flukonazol 1x400 mg po başlandı
- Takibinin 1.günü: HIV RNA: 284,000 kopya/ml, CD4: 90 hücre/ μ L
- Takibinin 34.günü: HIV RNA:121 000 kopya/mL, CD4:37 hücre/ μ L
- Takibinin 38.günü:

Lopinavir + Ritonavir ve Tenofovir disoproksil + Emtrisitabin

- Takibinin 63.günü: HIV RNA: negatif, CD4:135 hücre/ μ L (ART:25.gün)

Tartışma

- Tanı
- Tedavi
- Kriptokok enfeksiyonunun yönetimi
- Kriptokok ve IRIS
- Prognostik belirteçler

Klinik manifestasyonlar I

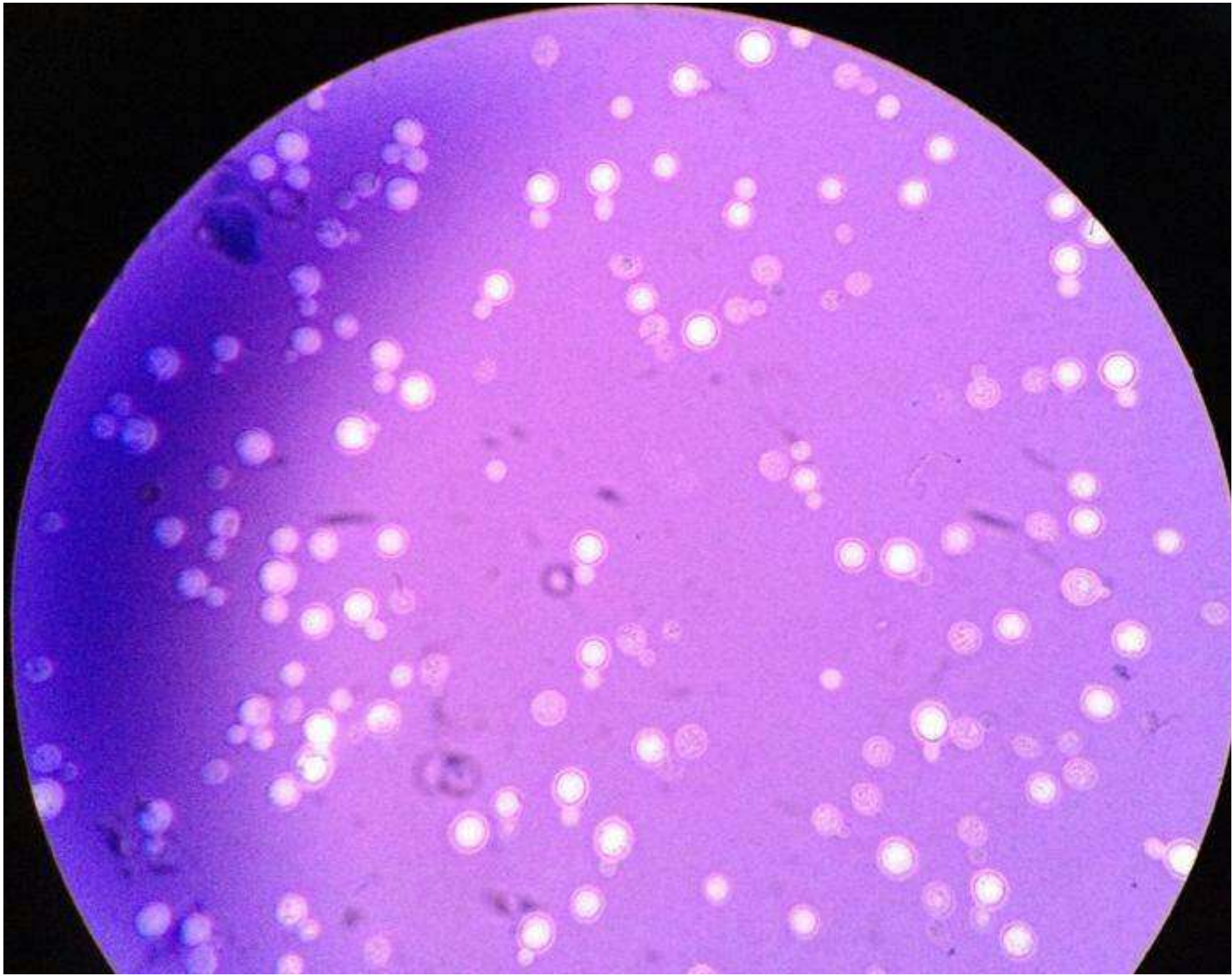
- Genellikle menenjit/meningoensefalit
- Ateş, halsizlik ve baş ağrısı
- Ense sertliği ve fotofobi %25-33
- Letarji, bilinç değişikliği ve hafıza kaybı

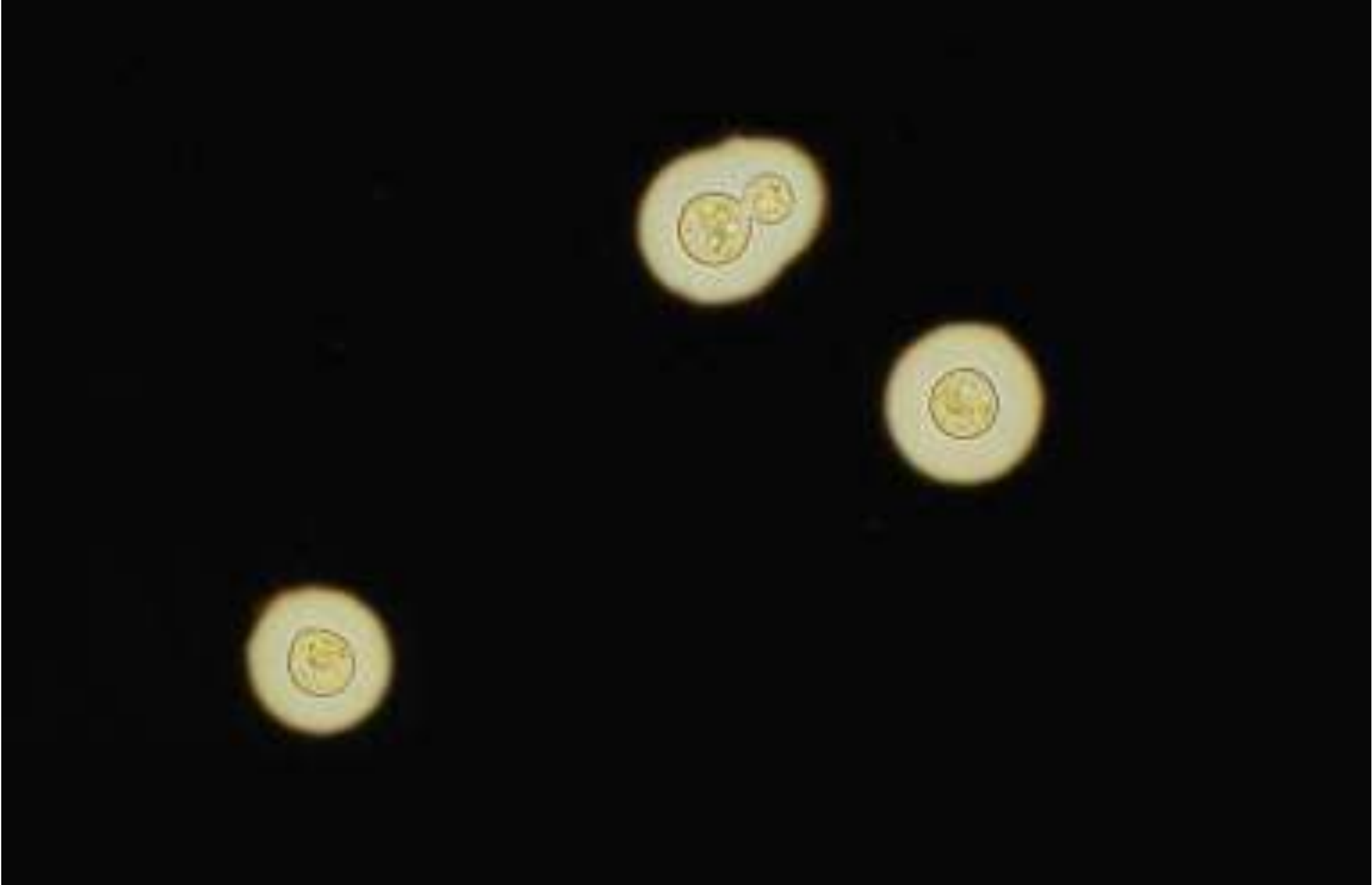
Klinik manifestasyonlar II

- Dissemine olabilir, çok sayıda cilt lezyonu eşlik edebilir
- Herhangi bir organda enfeksiyona neden olabilir
- Akciğer tutulumu: öksürük, nefes darlığı, lobar konsolidasyon, ARDS
- PCP ile karışabilir











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

Tanı

- Çini mürekkebi ile boyama: %70-80
- Kriptokok antijen testi: > %90
- BOS kültürü: altın standart
- Kan kültürü: %66-80

BOS

- Hafif protein artışı
- Düşük/normal glukoz
- Lenfositik pleositoz
- Basıncı %60-80 hastada ≥ 25 cmH₂O

Kriptokok antijen testi (CrAg)

- Serum CrAg: meningeal/non-meningeal enfeksiyonlarda pozitif
- Klinik oluşmadan haftalar-aylar öncesinde pozitiflik
- Serum CrAg pozitif ise LP ile meningeal hastalık varlığı dışlanmalı

Hastalığın önlenmesi

- CD4 lenfosit sayısı $\leq 50/100$ olanlarda rutin serum CrAg çalışılması
- Kuş dışkısı ile temas durumunda risk \uparrow

Tedavi

- İndüksiyon
- Konsolidasyon
- İdame

İndüksiyon Tedavisi

- En az 2 hafta

Tercih edilen tedavi

Liposomal amphotericin B 3–4 mg/kg/gün IV + flucytosine 25 mg/kg QID PO **(AI)**

veya

Amphotericin B deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg/gün IV + flucytosine 25 mg/kg QID PO **(AI)**

(böbrek disfonksiyonu riski düşük, maliyet sınırlaması var ise)

Tedavisi

- AmphoB deoxycholate 0.7-1.0 mg/kg/gün IV + fluconazole 800 mg/gün PO/IV **(BI)**; veya
- Liposomal amphoB 3–4 mg/kg/gün IV tek **(BI)**; veya
- AmphoB deoxycholate 0.7–1.0 mg/kg/gün IV tek **(BI)**; veya
- Fluconazole 400 mg/gün PO/IV + flucytosine 25 mg/kg PO QID **(BII)**; veya
- Fluconazole 800 mg/gün PO/IV + flucytosine 25 mg/kg PO QID **(BIII)**; veya
- Fluconazole 800 mg/gün PO/IV + flucytosine 25 mg/kg PO QID **(BIII)**; veya
- Fluconazole 1200 mg/gün PO/IV tek **(CI)**

Konsolidasyon Tedavisi

- En az 2 haftalık başarılı indüksiyon tedavisinden sonra
- En az 2 haftalık başarılı indüksiyon tedavisinden sonra
- Belirgin klinik iyileşme
- En son BOS kültürü ürememiş
- En az 8 hafta

Fluconazole 400 mg/gün PO/IV **(AI)**

Fluconazole ~~400 mg/gün~~ PO/IV **(AI)**

Itraconazole 200 mg/gün PO BID **(CI)**

İdame Tedavisi

İdame Tedavisinin Kesilmesi

1. En az 1 yıl
 2. Asemptomatik
 3. En az üç aydır CD4 \geq 100 hücre/ μ L ve HIV RNA baskılanmış olmalı
- Bu üç şart sağlanması halinde idame tedavisi kesilebilir (BII).
 - CD4 sayısı \leq 100 hücre/ μ L olursa idame tedavisi tekrar başlanmalı (AIII)

Tedavi (SSS tutulumu yok)

- Ekstra pulmoner / Yaygın pulmoner hastalık

SSS enfeksiyonu gibi tedavi edilir **(BIII)**

- Fokal pulmoner hastalık / İzole CrAg pozitifliği

Fluconazole 400 mg/gün PO 12 ay **(BIII)**

Tedavi ile ilgili birkaç husus

- Kortikosteroidlerin (KS) sağ kalım üzerine olumlu etkisi yok. IRIS hariç rutin kullanılmamalı **(AI)**
- KS ve mannitol KIBAS'da kullanılmamalı **(BII)**
- *C. gattii* tedavisi *C. neoformans* ile aynı **(BIII)**.
- Triazoller etkili ancak ART ile ciddi etkileşimi söz konusu

ART başlanma zamanı

- Optimal ART başlanma zamanı tartışmalı
- En az 2-10 hafta ertelenmeli
- Lokal verilere ve hastanın durumuna göre karar verilmeli (**BIII**)
- 10 hf dan önce ART başlananlarda IRIS ve KIBAS için dikkatli olunmalı
- Menenjit dışı kriptokok enfeksiyonlarında 2-4 hf geciktirilmeli (Risk ↓)

IRIS

- Sıklık %30
- Mikrobiyolojik iyileşmeye rağmen klinik kötüleşme (KIBAS)
- Lenfadenit, kutanöz apse, kemik lezyonları
- IRIS gelişmesi halinde, hem ART hem de antifungal tedavi sürdürülmeli ve varsa yüksek kafa içi basıncı azaltılmalıdır **(AII)**
- KS kullanımı **(CIII)**

IRIS riski

Yüksek

- Naive
- HIV RNA ↑
- BOS enflamasyon bulguları hafif

Düşük

- ART başlandığında BOS kültürü negatif

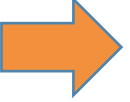
Tedavi başarısızlığında yönetim I

- En sık nedenler; yetersiz indüksiyon tedavisi, ilaç etkileşimi, IRIS
- Direnç nedenli klinik başarısızlık çok nadir
- Primer flukonazol drenajı çok nadir
- Rutin direnç çalışması önerilmiyor
- İlk suş saklanmalı
- Flukonazol MIC değeri ≥ 16 $\mu\text{g/mL}$ ise dirençli kabul edilir

Tedavi başarısızlığında yönetim II

- Başlangıçta flukonazol monoterapisi başlananlarda amfoB ± flusitozin
- Başlangıçta amfoB başlananlarda klinik yanıt alınana kadar devam
- AmfoB deoksikolat diğer formülasyonlarla değiştirilebilir **(AII)**
- Yüksek doz flukonazol + flusitozin yararlı olabilir **(BIII)**
- Posokanazol ve vorikonazol kurtarma tedavilerinden rol alabilir ancak muhtemelen flukonazol direnci yoksa ek avantaj sağlamayacaktır

Gebelikte tedavi I

- Postpartum dönem IRIS açısından riskli
- Lipid formülasyonlu amfoB önerilmekte
- AmfoB ile ilişkili teratojenite bildirilmemiş
- ≥ 400 mg/gün flukonazol  kraniofasial ve uzuv anormallikleri
- FDA flukonazol gebelik kategorisi D
- Düşük doz ve kısa süre flukonazol alanlarda benzeri anomaliler gözlenmemiş

Gebelikte tedavi

- Flusitozin hayvan çalışmalarında teratojenik. Kar zarar dikkate alınmalı **(CIII)**
- AmfoB ilk trimesterde kullanılabilir
- İlk trimesterden sonra flukonazole geçiş düşünülebilir
- İlk trimesterde azol antifungallerin kullanımından kaçınılmalı **(BIII)**
- Vorikonazol ve posakonazol teratojenik ve embriyotoksik **(AIII)**.

Teşekkür ederim