

Toksoplazma Ensefaliti

Doç. Dr. Pınar Öngürü

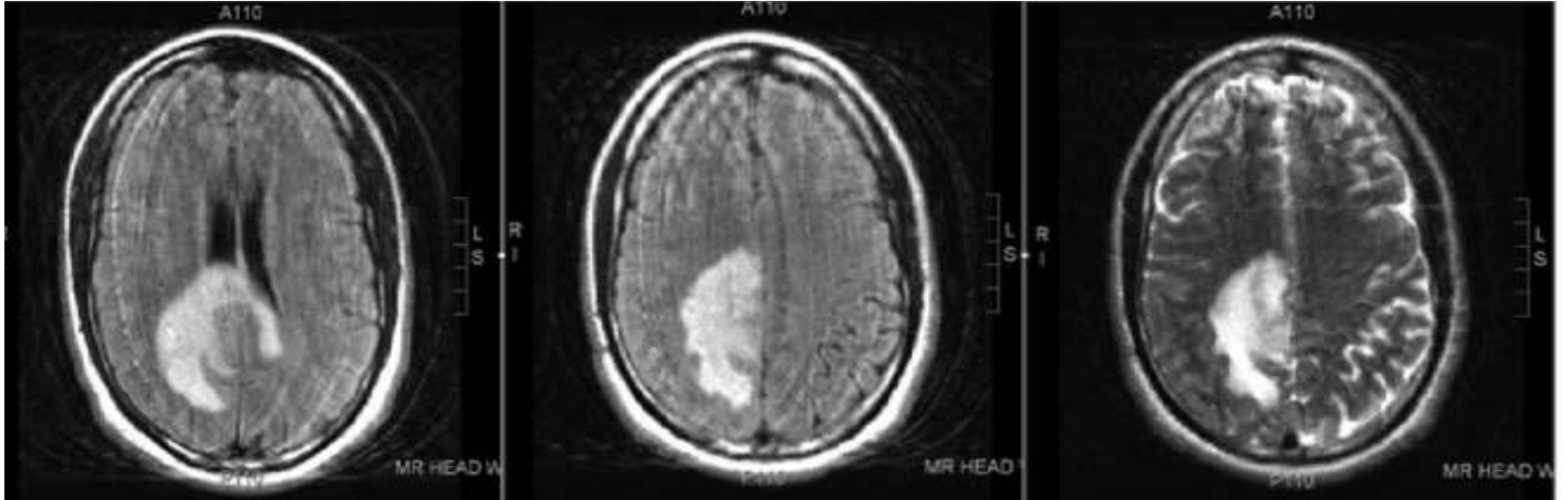
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma
Hastanesi

OLGU 1

- 57 y, erkek
- 1 aydır şiddetli baş ağrısı,
- 3 gündür bilinçte dalgalanma,
- Son 1 gündür jeneralize nöbet nedeni ile acil servise getiriliyor
- Acil serviste kranial BT çekiliyor

OLGU 1

- **BT:** 'Sağ parietal, beyaz cevherde düşük yoğunluklu değişiklik'
- IV dekzametazon ve fenitoin verilerek 3. basamağa sevk:
- **MR:** BT'deki değişiklikleri destekliyor:
 - Aynı bölgede **periferal kontrast tutan lezyon**
 - Primer beyin tümörleri veya lenfoma ile uyumlu



OLGU 1

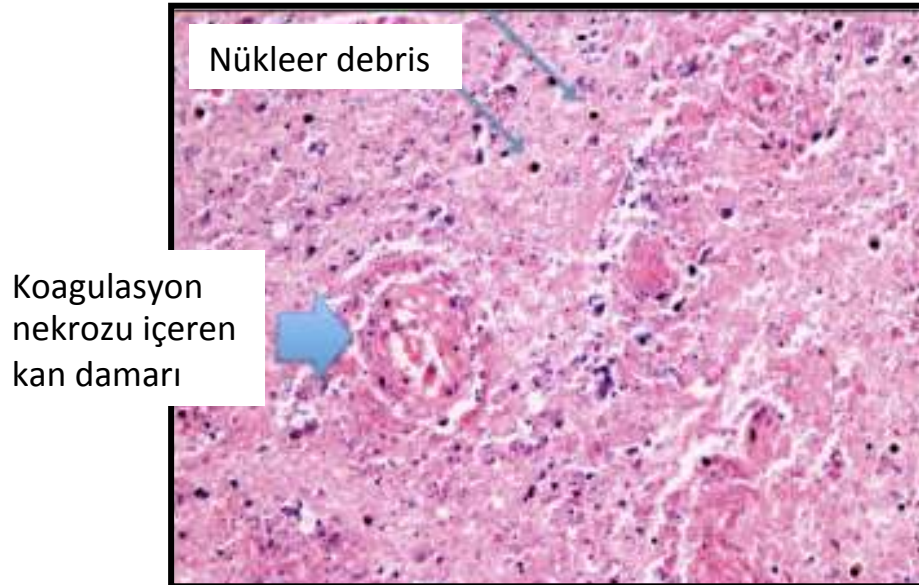
- Beyin cerrahisine yatan hastanın
 - GD orta-kötü, ateş yok
 - Diğer nörolojik muayene: normal
 - Öz geçmiş: Anti-hipertansif kullanıyor
 - Soy geçmiş: özellik yok



- Primer beyin tümörü ön tanısı ile beyin biyopsisi yapılıyor

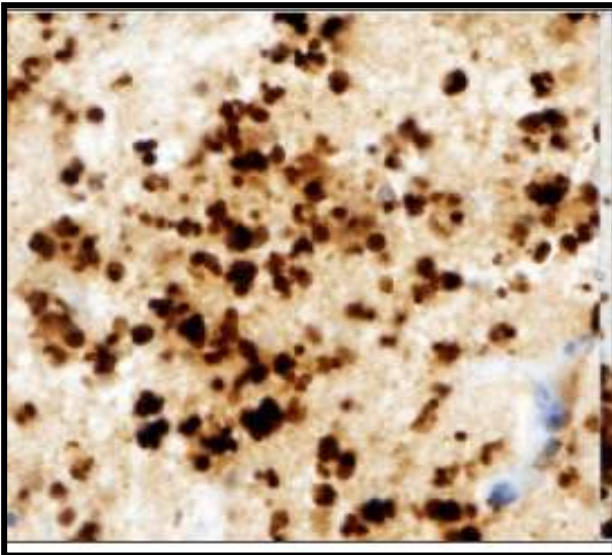
OLGU 1

- Beyin biyopsisi:
 - Şiddetli **nekroz**, **glioblastom multiforme** ile uyumlu
 - **Malign hücre Ø**
 - Bu nedenle bakteriyel ve fungal enfeksiyonların dışlanması önerilmiş



OLGU 1

- HIV pozitif → doğrulama pozitif
- CD4: 17 hücre/ μ l
- Toksoplazma düşünölmüş:
 - Serum toxoplasma IgG pozitif (900 IU/ml) (≥ 12 IU/mL pozitif)
- **‘Lökoverin + sulfadiazin + primetamin’** başlandı



İmmunoperoksidaz boya

(toxoz antijenine karşı)

- Kahverengi: pozitif
- Büyük boyanan alan: kist
- Küçük, oval boyanan alan: takizoid

OLGU 1

- Hastanede yattığı sürede
 - Genel durumu düzeldi
 - İşitsel, görsel ve koku halüsinasyonları gelişti
 - Steroidin de katkısı olduğu düşünüldü
 - Deksametazon tedrici olarak kesildi
- Tamamen iyileşerek taburcu edildi

OLGU 1- Tartışma

- AIDS'te **SSS'de en sık** görülen enfeksiyon
 - **CD4<100** → latent enfeksiyonun reaktivasyonu
 - Toksoplazma ensefaliti tipik kliniği: **baş ağrısı**

- Bizim OLGU'da:
 - **1 aydır şiddeti artan kronik baş ağrısı**
 - **CD4: 17 hücre/ μ l**

OLGU 1- Tartışma

Tanı: Görüntüleme ve beyin biyopsisi

- MR ve BT:
 - Multipl çevresel kontrast tutan beyinde lezyonlar
 - Bazal ganglionları tercih eder



- Bizim hastada: parietal lobta, beyaz cevherde

OLGU 2

- 32y, Erkek
- 1 yıldır HIV ile enfekte
- DM, HT ve ART ilaçları kullanıyor

- Ateş (15 gün):
 - Üşüme-titreme ile başlıyor
 - Terleme ile düşüyor
 - Max 39°C
 - Antipiretiklerle rahatlıyor
- Yaygın baş ağrısı (15 gün)
- Bilinç bozukluğu (7 gün)
- Sağ göz kapağında düşme
- Diplopi

OLGU 2

Fizik muayene:

- Genel durum kötü, oryantasyon-kooperasyon yok, ajite
- Glaskow koma skalası: E4/V4/M4 (12/15)
- Ateş: 39°C TA: 110/70mm-Hg Nabız: 94/dk
- SSS muayenesi:
 - Meningeal bulgular: negatif
 - Bilateral pitoz
 - Sağ gözde abduksiyonda kısıtlılık
 - Sol gözde yukarı bakış kısıtlılığı
 - Nükleer 3. sinir paralizi
 - Işık refleksi yok

OLGU 2

- **Baş ağrısı** ile gelişen **ateş**
 - Sağ nükleer **3. sinir paralizi**
- ↓
- Etiyoloji: **Orta beyinde meningoensefalit**
 - Tbc?
 - Fungal?
 - Protozoal?
 - Bakteriyel?

OLGU 2

- BK:5200
- Hg: 14g
- Sedim: 8mm/sa
- Plt:156.000
- Üre:37
- Krea:1,1
- Na: 134
- K: 4
- Cl: 97
- ALP:110
- ALT:45
- AST:55
- Bilurubin: 0,6

- Kontrastsız BT:
 - Bilateral frontal lobta, beyaz-gri cevher birleşim yerinde, sağ talamus, sağ nukleus kaudatus ve orta beyinde **multipl yüzük benzeri lezyonlar**
 - **Lezyon çevresinde ödem**

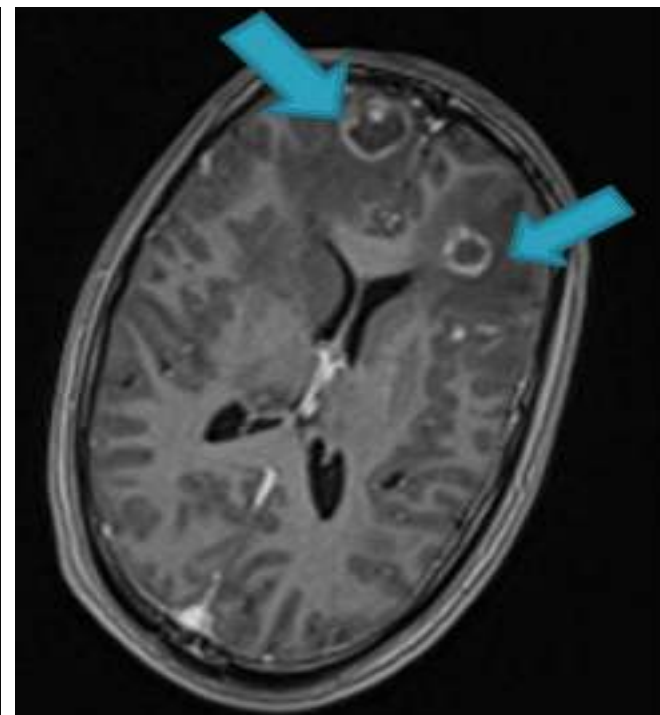
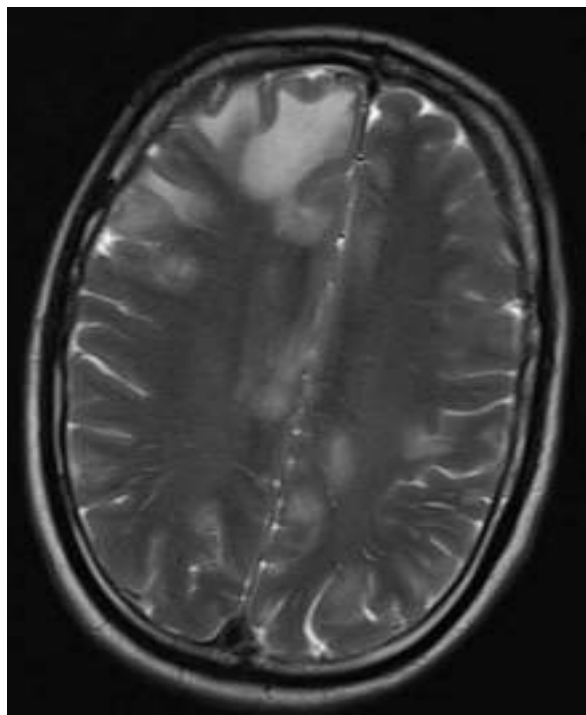
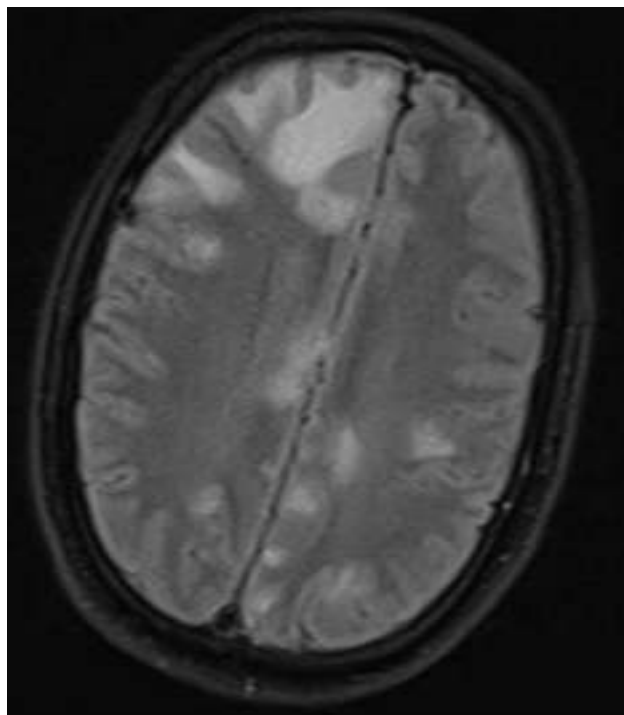


OLGU 2

- BOS incelemesi:
 - 90 eritrosit, 1 lökosit
 - Gli:56 mg/dl
 - Prot: 60 mg/dl
 - ADA: 5 IU/L (N<10)
 - Gram boyama, EZN, çini mürekkebi→ normal
 - Kültür: üreme yok
- **CD4: 21 hücre/ μ L**

OLGU 2

- Kranial MR:
 - Bilateral frontal lobta, kaudat nükleus, talamus, orta beyin ve serebellumda
 - multipl periferal kontrast tutan yüzük benzeri lezyonlar★
 - lezyon çevresinde ödem



OLGU 2

- Toksoplazma Ab paneli:
 - IgM: 3,4 AU/ml (<6,00)
 - **IgG: 87 IU/ml (<7,20) ★**
- Tanı: Serebral toksoplazmoz
- Tedavi:
 - TMP/SMX
 - Deksametazon 8 mg
- Tedavinin 3. gününde bilinç durumu düzeldi
 - Tedavinin 1. haftasında pitozis düzeldi

OLGU 2- Tartışma

- Ateş, baş ağrısı, bilinç bozukluğu
- Kranial sinir paralizi
- CD4:21 hücre/ μ L
- MR:
 - Multipl YÜZÜK benzeri, çevresel kontrast tutan lezyonlar
 - Etrafında ÖDEM
- Tokso- IgG: pozitif
- Tedavi: TMP-SMX

SEREBRAL TOKSOPLAZMOZ

Epidemiyoloji

- 500 milyon insan enfekte
- Coğrafi bölgeye ve yaşa göre insidansı değişir
- Yaşla prevalansı ↑

- Türkiye'de % 30-60
- Avrupa'da % 37-58
- A.B.D.'de % : %3-22
- Hong Kong: %10
- Paris: %63
- Tropikal bölgede ↑
- Dağlık bölgelerde ↓

**KATEGORİ B
BİYOTERÖRİZM AJANI**

Tenter AM et al. *Toxoplasma gondii*: From animals to humans. Int J Parasitol. 2000;30:1217–58.

Grant IH, et al. *Toxoplasma gondii* serology in HIV-infected patients: The development of central nervous system toxoplasmosis in AIDS. AIDS. 1990;4:519–21.

Wong B, et al. Central-nervous-system toxoplasmosis in homosexual men and parenteral drug abusers. Ann Intern Med. 1984;100:36–42

Epidemiyoloji

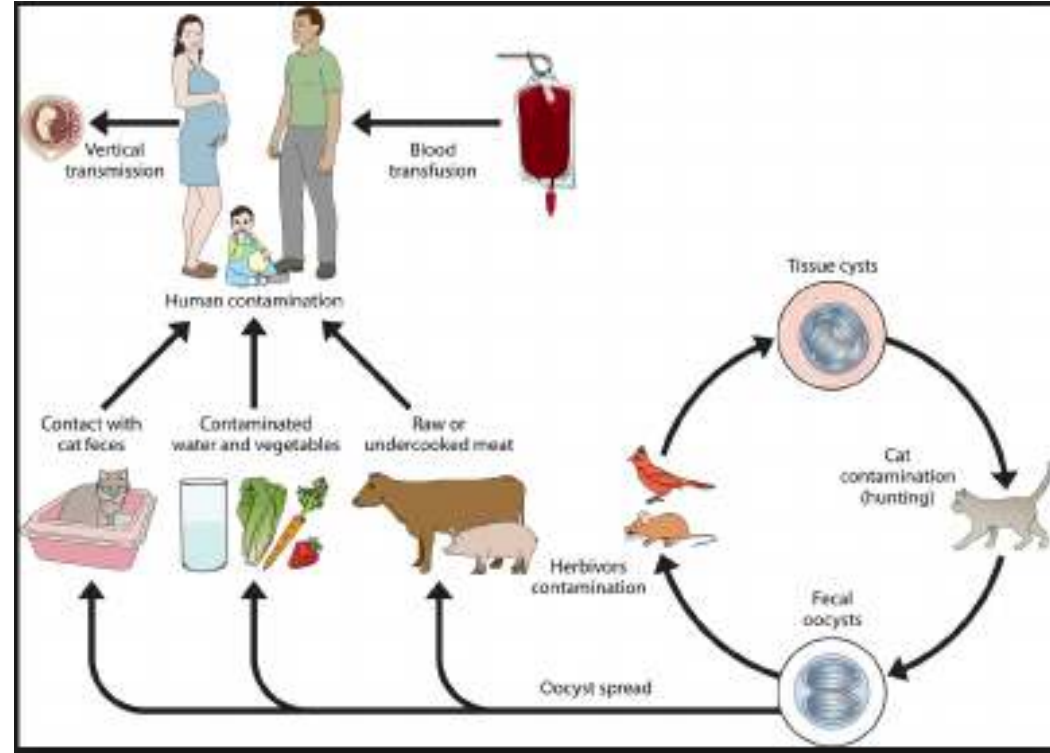
- Tokso prevelansı: **CD4 sayısı ile ilişkili**
- **Tokso ensefaliti** → en sık fırsatçı enfeksiyon
 - **CD4<200** hücre/ μ L: SSS hastalığı ↑
 - **CD4<50** hücre/ μ L: En yüksek risk

- Proflaksi \emptyset
 - CD4<100
 - Seropozitif
- } Reaktivasyon riski: %30

Epidemiyoloji

BULAŞMA YOLLARI

- Kedilerden çıkan ookistlerle kontamine su/gıda
- İyi pişmemiş et
- Çiğ deniz ürünü- ABD'de ↑
- Transplental
- Nozokomiyal enfeksiyon
 - Kan transfüzyonu
 - Organ transplantasyonu
 - Lab kazaları



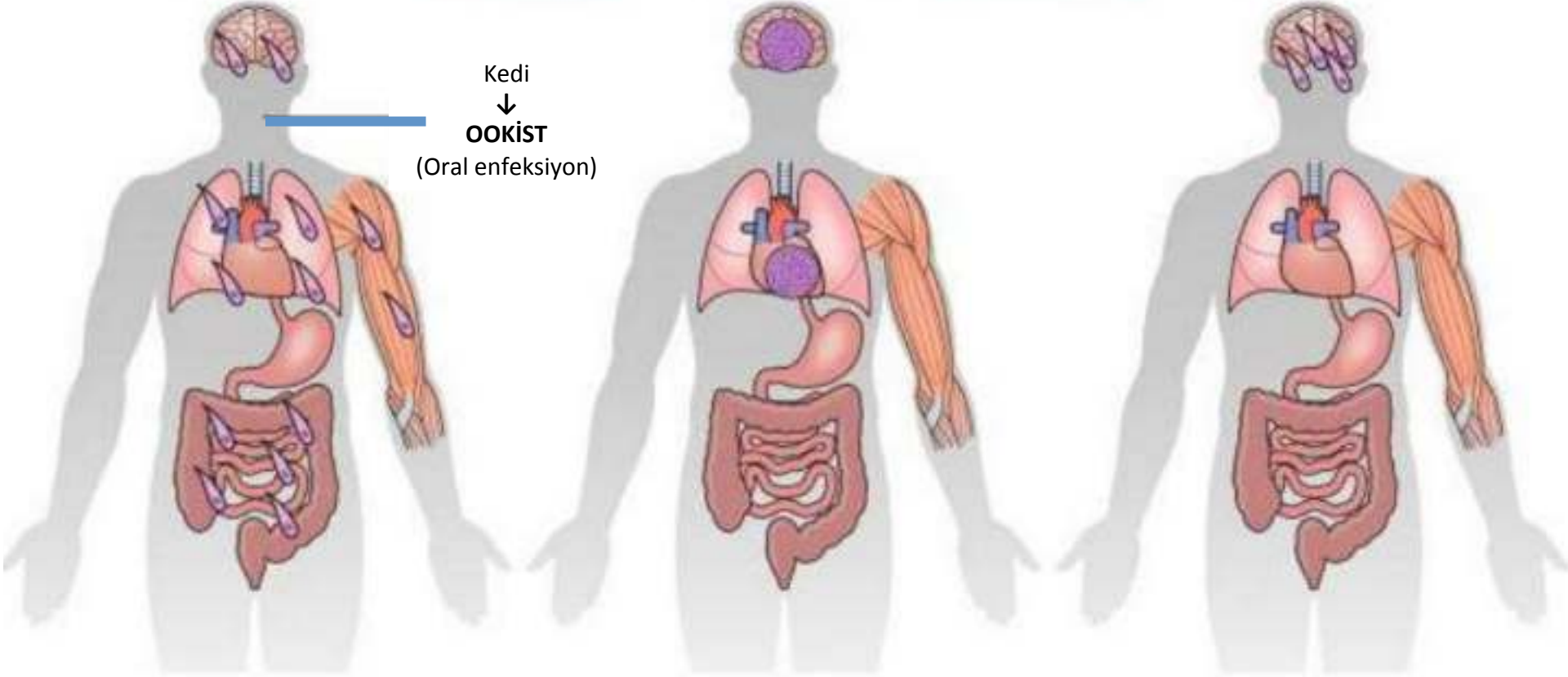
Akut enfeksiyon



Latent enfeksiyon



Reaktivasyon



Kedi
↓
OOKIST
(Oral enfeksiyon)

İnce barsaktan
takizoidler
dissemine olur



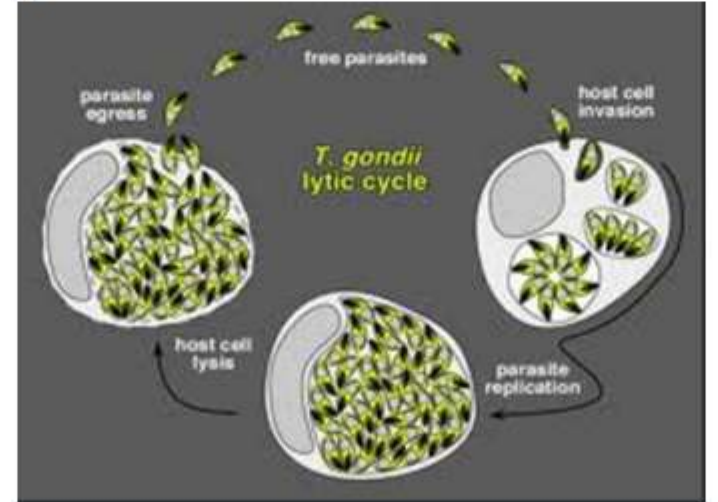
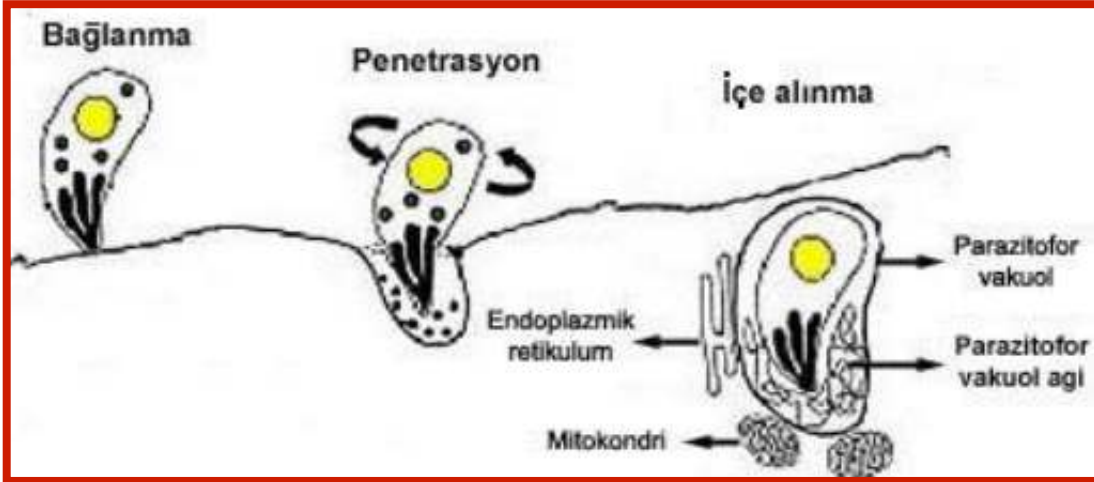
SSS ve iskelet
kasında:
Bradizoidleri içeren
doku kistleri



İmmünpromize
konakta takizoidler
kontrolsüz çoğalır →
kist **rüptüre** olur

Patogenez

- *T. gondii* nükleuslu hücrelere invaze olur:
 - Bağlanır
 - Aktin-miyozin sistemi ile **penetre olur**
 - Vakuol ile **hücreye girer**



Patogenez

Akut enfeksiyondan sonra




Hücresel immunité ile kontrol altına alınır



Tam eradike edilemez (=Kronik veya latent faz)

– Dokularda persiste eder (beyin, iskelet kası, kalp...)

Patogenez

- İmmun sistemi baskılanmış hastalarda tanı zor
Çünkü:
 - Kliniği atipik
 - Serolojik tanı yetersiz
 - Moleküler tanı yaygın kullanımı yok
- 
- İnsidans verileri net değil

Klinik

- En sık: Serebral toksoplazmozis
 - 1699 HIV+ hasta, 116 konfirme/muhtemel tokso
 - **Serebral: %89**
 - Pulmoner %6
 - Okuler %3.5
 - Dissemine %1.7

Klinik

FM

- **Bilinç deęişiklięi (%72)**
- **Fokal nörolojik bulgular (%60)**
 - Motor defisit
 - Kranai sinir tutulumu
 - Hareket bozukluğu
 - Dismetri
 - Görme alanı kaybı
 - Afazi
- **Baş ağrısı (%56)**
- **Nöbet (%33)**

- **En sık tutulan bölge:**
 - Bazal ganglia
 - Beyin kökü
 - Hipofiz
 - Kortikomedullar bileşke

Tanı

- **Anti-tokso IgG** genelde pozitif
- Anti-toxo-IgM genelde negatif
 - Kantitatif Ab titreleri: tanıda yardımcı değil

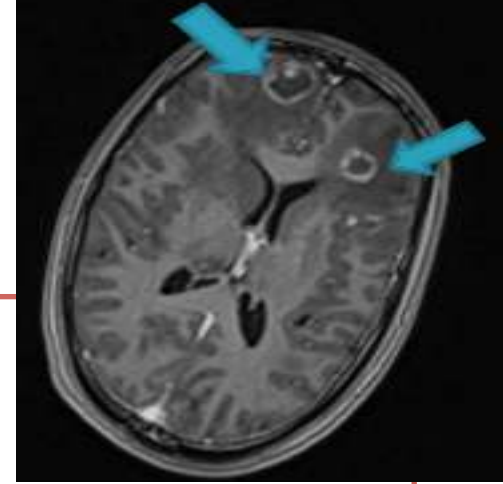
Anti-tokso IgG

- Enfeksiyondan 1-2 hafta sonra ↑
- 1-2 yıl içinde kademeli ↓
- Nadiren hayat boyu pozitif

Tanı

- TE'de MO saptamak için:
 - Beyin biyopsisi → Takizoid ve doku kistleri
 - Boya:
 - Hematoksilen eosin
 - İmmunperoksidaz boya → deneyimli lab → sensitivitesi ↑↑↑
 - Genellikle ampirik tedaviye yanıt ile tanı konulduğu için, biyopsi pek kullanılmaz
- BOS tokso PCR
 - Spesifitesi ↑↑↑ (%96-100)
 - Sensitivitesi ↓ (%50)

Tanı



- **Görüntüleme**

- **MR/ BT:**

- Multipl çevresel kontrast tutan lezyonlar
 - Sıklıkla ödemle ilişkili

- Nadiren:

- Beyinde tek lezyon veya difüz ensefalit → hızlı progresyon → fatal

- Sensitivite: MR>BT

- **PET:** Lenfoma ayırıcı tanısında yardımcı

Tanı

- Tanı genellikle klinik konur
 - CD4<100
 - Tokso profilaksisi almıyorsa ve
 - Aşağıdakilerden biri varsa şüphelenilmeli:
 - **Uyumlu klinik bulgu**
 - **Anti-Tokso IgG+**
 - **Görüntülemeye tipik radyolojik bulgu (multipl halka lezyonlar)**



TE tanısını %90 koydurur

Tanı

- **Kesin tanı:**

- Uygun **klirik** (baş ağrısı, nörolojik semptom ve ateş) +
- MR/BT'de **≥1 kitle lezyonu** +
- Klinik örneklerde **MO'nın saptanması** (zor)

Tanı

- **Tanı kriterlerini karşılamıyorsa ya da**
- **Ampirik tedaviye yanıt yok ise**



Alternatif tanılar düşünölmeli

Beyin biyopsisi yapılmalı

Ayırıcı Tanı

- **AIDS + fokal nörolojik bulgular**
 - Primer SSS lenfoma
 - PMLE → basit görüntüleme yöntemleri ile ayrılabilir
 - Beyaz cevherde daha sık
 - Kontrast tutmaz
 - Kitle etkisi yapmaz
 - Daha nadir etkenler:
 - M. tbc
 - Fungal enf (kriptokok)
 - Chagas hast
 - Piyojenik beyin apsisi (özellikle IV ilaç kullananlarda)
 - Kriptokokkoz
 - JC virus

Başlangıç Tedavisi

- **İlk tercih (AI):**

- Primetamin + sulfadiazin + lökoverin

ilk doz 200mg,
idame 75mg

1500mg 10-25mg
günde 4 kez

- Sulfa allerjisi varsa → sulfa desensitizasyonu **(BI)**

- **Alternatif rejimler:**

- Primetamin + klindamisin+ lökoverin **(AI)** → PCP profilaksisi eklenmeli **(AII)**
- TMP-SMX (TMP 5 mg/kg, SMX 25mg/kg) (PO/IV) **(BI)**
- Atovaquone + primetamin + lökoverin
- Atovaquone + sulfadiazin
- Atovaquone
- Primetamin + azitromisin + lökoverin **(CII)**

- **Akut enfeksiyon tedavi süresi**

- En az **6 hafta (BII)**
- Klinik ve radyolojik yanıt yetersiz ise, süre uzatılabilir
- Akut tedaviden sonra tüm hastalar kronik devam tedavisi almalı

Kronik Devam Tedavisi

- **İlk tercih:**
 - Primetamin + sulfadiazin + lökoverin **(AI)**
25-50mg/gün 2000-4000mg/gün 10-25mg/gün
- **Alternatif rejim**
 - Primetamin + klindamisin+ lökoverin **(BI)** → PCP proflaksisi eklenmeli **(AII)**
 - TMP-SMX (2x1 fort tb) **(BII)**
 - TMP-SMX (1x1 fort tb) **(BII)**
 - Atovaquone + primetamin + lökoverin
 - Atovaquone + sulfadiazin **(BII)**
 - Atovaquone **(BII)**
- **Kronik devam tedavisini ne zaman keselim?**
 - Semptom ve bulgular kaybolmalı ve
 - >6 ay CD4>200 devam etmeli **(BI)**
- **Kronik devam tedavisine (sekonder proflaksiye) tekrar ne zaman başlayalım?**
 - CD4<200 **(AIII)**

Tedaviye Yanıtın Takibi

- Ab titrelerinin önemi yok
- **Klinik/radyolojik** düzelme ile takip edilmeli (**AIII**)

- Klinik iyileşme için **2 hafta** beklenir
- **Önce klinik iyileşme** → sonra radyolojik iyileşme
 - Günlük nörolojik muayene önemli
 - **Tedaviye yanıtta fizik muayene, radyolojiden daha önemli**

- Görüntüleme ne zaman yapalım?
 - Tedavi başladıktan 2-3 hafta sonra
- Klinik kötüleşme / yanıtızsızlık varsa → daha erken yapılabilir
- %75-80: tedavi ile klinik ve radyolojik yanıt görülür

Tedavi

- **Tedavinin Radyolojik amacı:**
 - Lezyonların **komplet rezolüsyonu** (büyüklük, kontrast tutulumu)
 - Küçük skarlar persiste edebilir
- **Yardımcı kortikosteroid tedavisi:**
 - Sadece TE fokal lezyon veya ödeme bağlı kitle etkisi varsa endike **(BIII)**
 - SSS lenfoması olan hastalar da kortikosteroide klinik ve radyolojik olarak dramatik yanıt verir → Bu hastalar dikkatle izlenmeli
 - En kısa sürede kesilmeli (immunsupresyon etkisi)
 - Diğer oportunistik enfeksiyonlar açısından takip edilmeli (CMV, Tbc...)
- Nöbet hikayesi olan hastalara **antikonvülzan** eklenmeli **(AIII)**
 - Tüm hastalara rutin proflaktik eklenmemeli **(BIII)**

Tedaviye Yanıtsızlığın Yönetimi

ilk 10-14 gün; yeterli tedaviye rağmen linik ve radYOlojik olarak kötüleşme varsa (düzelme yok)



'Başlangıç tedavisine yanıtsızlık'



Beyin biyopsisi önerilir **(BII)**

Antiretroviral Tedaviyi Ne Zaman Başlayalım?

- Net değil
- Genel uygulama: Tokso tanısından sonraki 2-3 hf içinde **(CIII)**

Temasın Önlenmesi

- Tüm HIV enfekte hastalar Tokso IgG taramalı (**BIII**) (latent enfeksiyon)
 - Tokso-IgG negatif ise; korunma için bilgilendirilmeli:
 - Çiğ/ iyi pişmemiş et yememeli
 - Çiğ deniz ürünü yememeli (**BIII**)
 - Pişirme işlemi: ~75° C, pembelik kalmamalı
 - Toprak ve çiğ et ile temastan sonra el yıkamalı
 - Meyve ve sebzeleri yıkayarak yemeli (**BIII**)
 - Kedisi olan seronegatif hastalar:
 - Günlük çöp değişmeli (**BIII**)
 - Kedileri evde kalmalı. Dışarı salınmamalı (**BIII**)
 - Kuru mama ya da pişmiş yiyeceklerle beslenmeli (**BIII**)
 - Kedilere tokso testi yaptırmaya gerek yok (**AII**)

Primer Profilaksi

- **Toxoplasma-seropozitif**, CD4 <100 hücre/ μ L → TE için profilaksi almalı **(AII)**
 - TMP-SMX fort tb 1x1 (PCP + TE etkili) **(AII)**
 - TMP-SMX fort tb, haftada 3 gün 1x1 **(BIII)**
 - TMP-SMX tolere edilemez ise; alternatif: dapson+primetamin + lökoverin **(BI)** (PCP'e de etkili)
 - Primetamin/lökoverin -/+ atovaquone (PCP'e de etkili) **(CIII)**
 - Aerosolize pentamidin → TE'e etkili değil → Tokso profilaksisinde **kullanılmaz (AI)**
- **Toksoplazma-seronegatif** → CD4 <100 düşünce tokso-IgG tekrar test edilmeli
- Serokonversiyon olan hastalar: TE profilaksisi almalı **(AII)**
- **Primer profilaksi ne zaman keselim?**
 - CD4 >200 hücre/ μ L, >3 ay ise → kesilebilir **(AI)**
 - CD sayısı tekrar <200 ise → profilaksi tekrar başlanmalı **(AIII)**

SONUÇ

- En sık fırsatçı enfeksiyon
- CD4<100, profilaksi almayan, seropozitif
 - Reaktivasyon: %30
- Klinik: baş ağrısı, nörolojik semptom
- MR/BT: çevresel kontrast tutan multipl lezyon
- Tokso-IgG genelde pozitif
- Tedavi: primetamin+ sulfadiazin + lökoverin (AI)
- TMP/SMX (BI)
- Başlangıç tedavisi: min 6 hf
- Kronik devam tedavi süresi: lezyonlar kaybolmalı + >6 ay süre ile CD4>200 devam etmeli



TEŞEKKÜR EDERİM