

# Toksoplazma Ensefaliti

Dr. Pınar Öngürü

S.B. Ümraniye Eğitim Araştırma Hastanesi

# OLGU 1

- 57 y, erkek
- 1 aydır şiddetli **baş ağrısı**
- 3 gündür **bilinçte dalgalanma**
- 1 gündür **jeneralize nöbet**

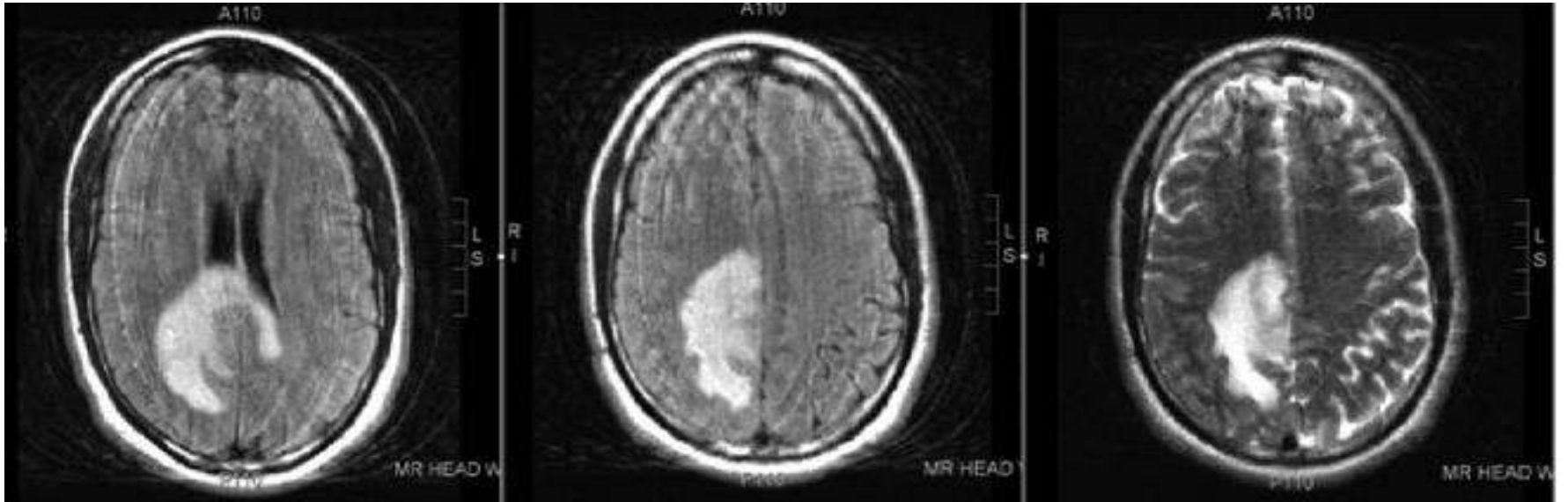
acil servise getiriliyor



kranial BT çekiliyor

# OLGU 1

- **BT:** *'Sağ parietal, beyaz cevherde düşük yoğunluklu değişiklik'*
- 3. basamağa sevk:
- **MR:**
  - Aynı bölgede **periferal kontrast tutan lezyon**
  - **Primer beyin tümörü** veya **lenfoma** ile uyumlu



# OLGU 1

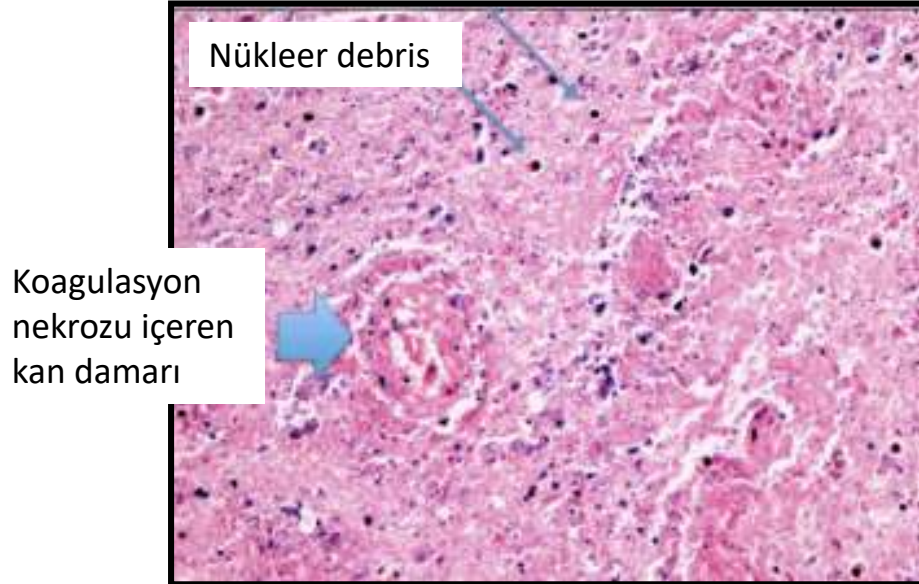
- **Beyin cerrahisine** yatan hastanın
  - GD orta-kötü, ateş yok
  - Diğer nörolojik muayene: normal
  - Öz geçmiş: HT nedeni ile antihipertansif kullanıyor
  - Soy geçmiş: özellik yok

↓

- Primer beyin tümörü ön tanısı ile beyin biyopsisi yapılıyor

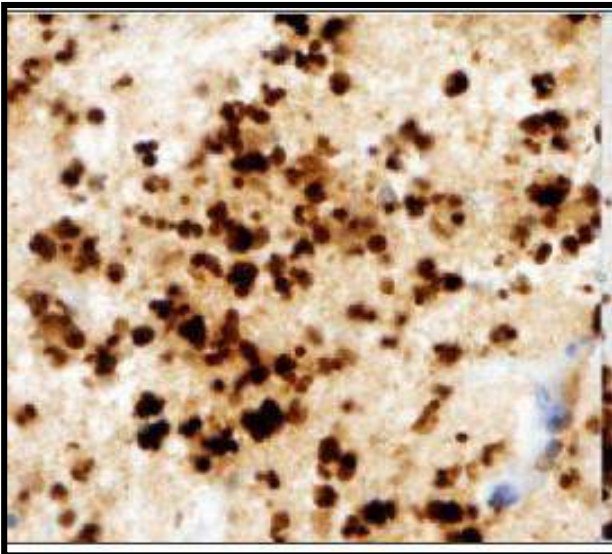
# OLGU 1

- 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/  $\mu$ l
- Toksoplazma düşünülmüş:
  - Serum toxoplasma **IgG pozitif** (900 IU/ml) ( $\geq 12$  IU/mL pozitif)
- **‘Lökoverin + sulfadiazin + primetamin’** başlandı



## İmmunoperoksidaz boya

(Toxo Ag'e karşı)

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

# OLGU 1

- Hastanede yattığı sürece
  - Genel durumu düzeldi
  - İşitsel, görsel ve koku **halüsinasyonları** gelişti
    - Steroidin katkısı olduğu düşünüldü
    - Deksametazon kademeli 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/  $\mu$ l**



# OLGU 1- Tartışma

## Tanı: Görüntüleme ve beyin biyopsisi

- MR ve BT:
  - Multipl çevresel kontrast tutan beyinde lezyonlar
  - Bazal ganglionları tercih eder
- Seroloji:
  - **Tokso IgG'nin pozitif** olması çok yararlı değil
  - Toxo IgM: akut evrede genelde negatif

# OLGU 1- Tartışma

- **MR sensitivitesi ↑↑↑**
  - Nörolojik semptomu olan hastada ilk yapılması gereken
- Tedavi: **primetamin + sulfadiazin + lökoverin**

# OLGU 2

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

- Ateş (15 gün):
  - Üşüme-titremlik 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: 36 TA: 110/70 nabız: 84/dk
- SSS muayenesi:
  - Meningeal bulgular: negatif
  - Bilateral pitoz
  - Sağ göz: abduksiyon kısıtlılığı
  - Sol göz: yukarı bakış kısıtlılığı
  - Nükleer 3. sinir paralizi
  - Işık refleksi yok

# OLGU 2

- **Baş ağrısı, pireksi**
  - **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**

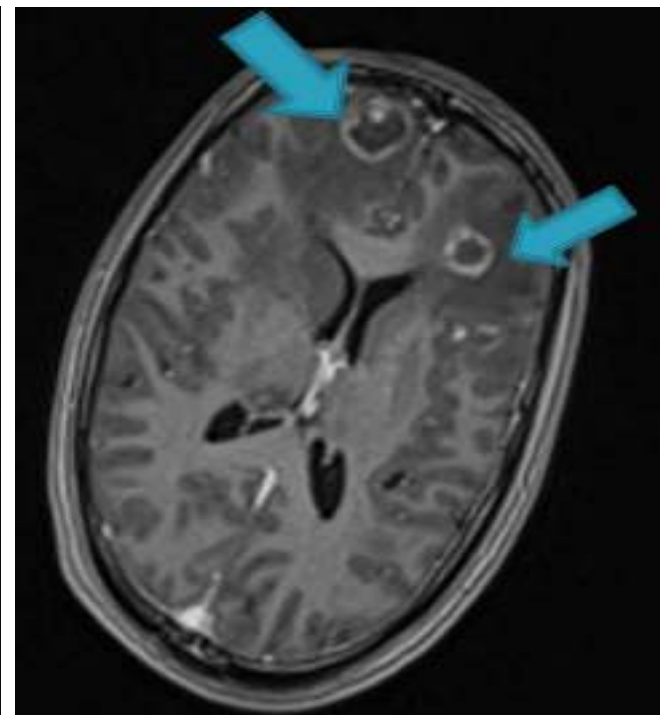
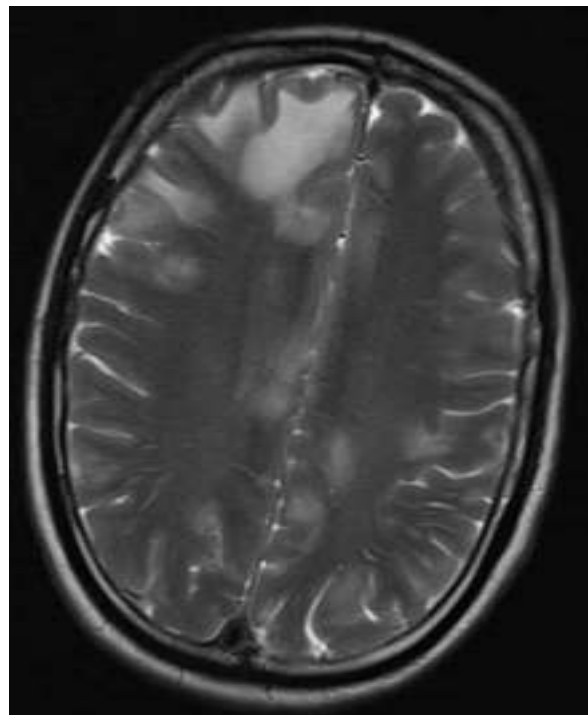
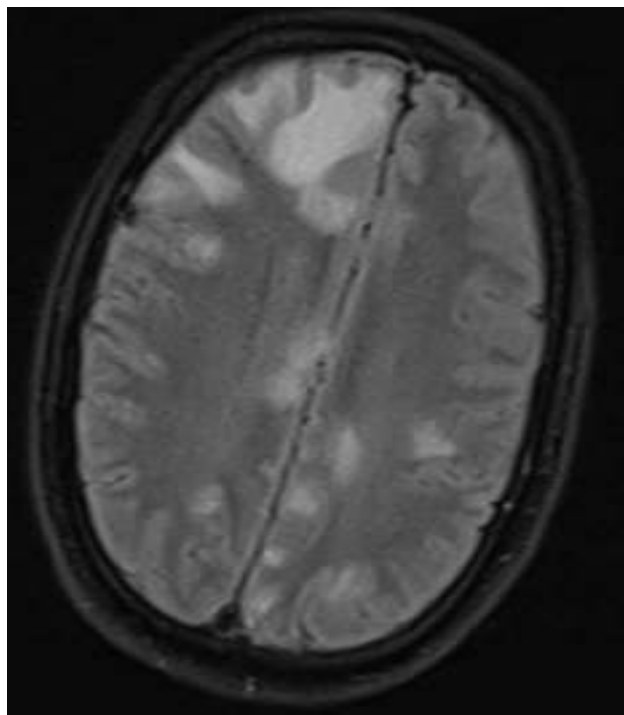


# OLGU 2

- BOS incelemesi:
  - 1 lökosit, 90 eritrosit /mm<sup>3</sup>
  - Gli:56 mg/dl kan gli: 92mg/dl
  - Prot: 60 mg/dl
  - ADA: 5 IU/L (N<10)
  - Gram boyama, EZN, çini mürekkebi→ normal
  - Kültür: üreme yok
- **CD4: 21 hücre/μL**

# OLGU 2

- Kranial MR:
  - Bilateral frontal lobta, kaudat nükleus, talamus, orta beyin ve serebellumda multipl periferal yüzük benzeri ve nodüler kontrast tutan lezyonlar + lezyon çevresi 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 tb
  - Deksametazon 8 mg

↓
- Tedavinin 3. gününde bilinç durumu düzeldi
- 1. haftasında pitozis düzeldi

# OLGU 2- Tartışma

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

# SEREBRAL TOKSOPLAZMOZ

# Epidemiyoloji

- Gelişmiş ülkelerde HIV’de en sık görülen fırsatçı enfeksiyon: **toksoplazmoz**
  - Beyin lezyonu, koma, ölüm
  - Ensefalit

Kaplan JE, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. MMWR Recomm Rep. 2009;58:1–207.

Colombo FA, et al. Diagnosis of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients in Brazil: Importance of molecular and immunological methods using peripheral blood samples J Clin Microbiol. 2005;43:5044–7

# 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

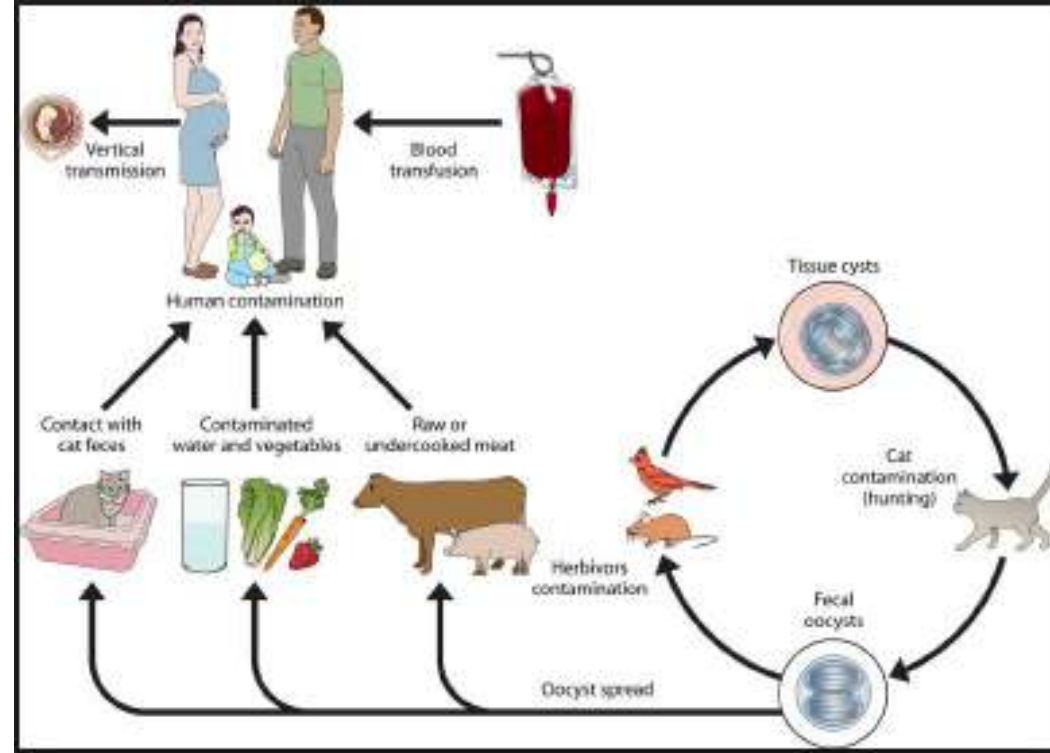
- Tokso prevelansı: **CD4 sayısı ile ilişkili**
- **Tokso ensefaliti** → en sık fırsatçı enfeksiyon
  - **CD4<200** hücre/ $\mu$ L: SSS hastalığı ↑
  - **CD4<50** hücre/ $\mu$ L: En yüksek risk

- 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 ↑
- Transplasental
- Nozokomiyal enfeksiyon
  - Kan transfüzyonu
  - Organ transplantasyonu
  - Lab kazaları



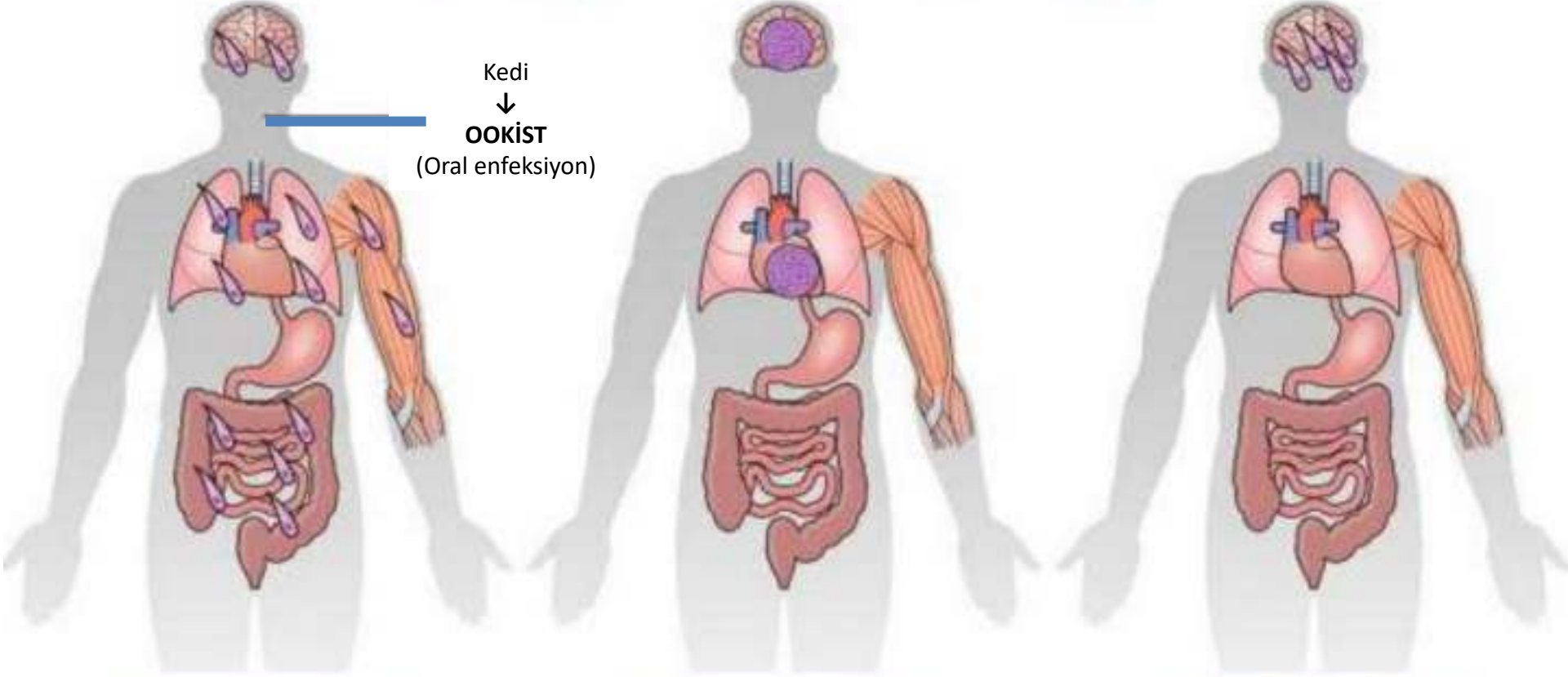
Akut enfeksiyon



Latent enfeksiyon



Reaktivasyon



İnce barsaktan  
**takizoidler**  
dissemine olur



SSS ve iskelet  
kasında: Bradizoidleri  
içeren **doku kistleri**

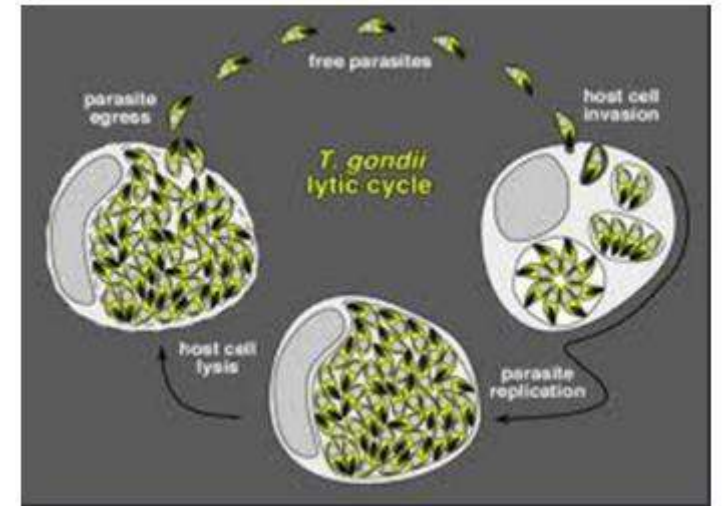
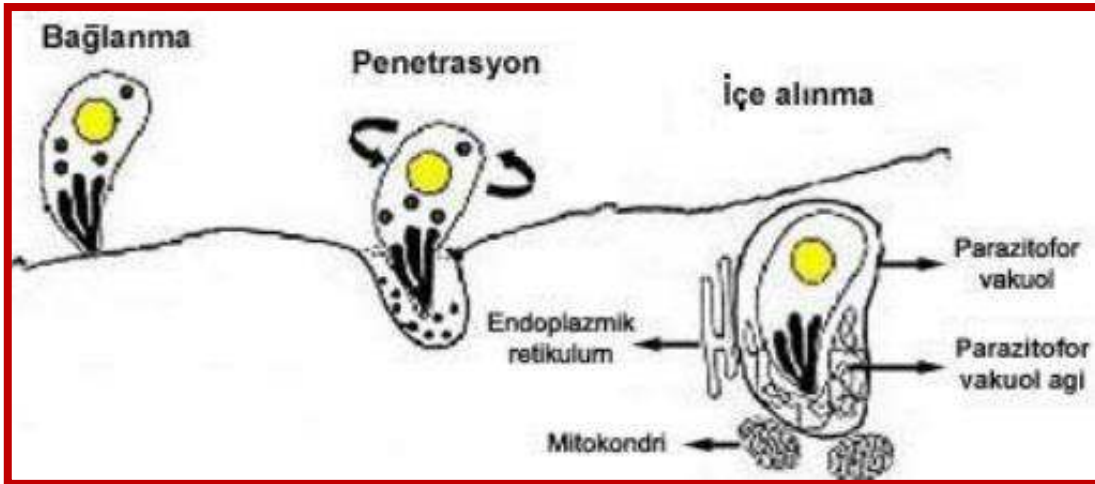


İmmünyetmiş konakta takizoidler  
kontrolsüz çoğalır →  
kist **rüptüre** olur



# Patogenez

- *T. gondii*'nin hücreye invazyonu:
  - **Bağlanır**
  - Parazit, 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

• [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf) (Accessed on October 20, 2015)

• Belanger F et al. Incidence and risk factors of toxoplasmosis in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients: 1988-1995. HEMOCO and SEROCO Study Groups. Clin Infect Dis. 1999 Mar;28(3):575-81.

# Klinik

## FM

- **Bilinç deęişiklięi (%72)**
- **Fokal nörolojik bulgular (%60)**
  - Motor defisit
  - Kranial 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

# Klinik

- İmmun supresiflerde enfeksiyon en sık- **reaktivasyon** ile
- **Klinik:**
  - **Ensefalit**
  - Koryoretinit (bulanık görme, skotoma, ağrı, fotofobi)
  - Pnömoni (PCP benzeri belirtiler)
  - Dissemine enfeksiyon
    - Ateş
    - Sepsis benzeri sendrom
    - DIC
    - LDH ve pulmoner dehidrojenaz ↑

Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis. 1992;15:211–22.

Rabaud C, et al. Extracerebral toxoplasmosis in patients infected with HIV. A French National Survey. Medicine (Baltimore) 1994;73:306–14.

Oksenhendler E, et al. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: A clinical and pathological study of 20 patients. AIDS. 1996;10:61–7.

Huang L, et al. Presentation of AIDS-related pulmonary Kaposi's sarcoma diagnosed by bronchoscopy. Am J Respir Crit Care Med. 1996;153(4 Pt 1):1385–90.

# 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 mikroorganizma saptamak için:
  - Beyin biyopsisi → Takizoid ve doku kistleri
  - Boya:
    - Hematoksilen eosin
    - İmmunperoksidaz boya → deneyimli lab → sensitivitesi ↑↑↑
  - Tanı genellikle ampirik tedaviye yanıt ile konur
- BOS toksoplasma 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:** TE ve SSS lenfomasını ayırt ettirmede yardımcı



Hiçbir teknik bu ayırımında spesifik değil

# Tanı

- Tanı genellikle klinik konur
  - CD4<100
  - Tokso profilaksisi almıyorsa ve
  - Aşağıdakilerden biri varsa şüphelenilmeli:
    - **Uyumlu klinik bulgu**
    - **Tokso IgG+**
    - **Görüntüleme 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:**

- Primetamin + sulfadiazin + lökoverin **(AI)**

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?**
  - Başlangıç tedaviyi tamamlamış hastada 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

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

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



# Tedaviye Yanıtın Takibi

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

# Tedaviye Yanıtsızlığın Yönetimi

**İlk 10-14 gün**; yeterli tedaviye rağmen linik ve radlyolojik olarak kötüleşme varsa



Başlangıç tedavisine 'yanıtsızlık'



Beyin biyopsisi önerilir (**BII**)

- Alternatif rejime geçmek için;
  - Beyin biyopsisi ile doğrulanmalı veya
  - BOS PCR *T. gondii* için pozitif olmalı (**BIII**)

# Tedavi

- **Tedavinin Radyolojik amacı:**
  - Lezyonların tam rezolüsyonu (büyükük, kontrast tutulumu)
  - Küçük skarlar persiste edebilir
- **Yardımcı kortikosteroid tedavisi:**
  - Endikasyon: Fokal lezyon / ödeme bağı kitle etkisi **(BIII)**
  - SSS lenfoması → kortikosteroide iyi yanıt → DİKKAT
  - En kısa sürede kesilmeli (immunsupresyon etkisi)
  - Diğer oportunistik enfeksiyonlar açısından takip edilmeli
- **Antikonvülzan:** nöbet öyküsü varsa eklenmeli **(AIII)**
  - Tüm hastalara rutin  $\emptyset$  **(BIII)**

# Antiretroviral Tedaviyi Ne Zaman Başlayalım?

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

# Temasın Önlenmesi

- Tüm HIV enfekte hastalar Tokso IgG taramalı (**BIII**)
  - **IgG negatif**; 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/ $\mu$ 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/ $\mu$ L, > 3 ay ise → kesilebilir **(AI)**
  - CD sayısı tekrar < 200 ise → profilaksi tekrar başlanmalı **(AIII)**



Teşekkür ederim