

İmmünsüpresif Hastada SSS Enfeksiyonları

Dr. Derya SEYMAN

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Kliniđi**

İmmunsupresif durum

- Kişinin kendisine veya çevresine ait birtakım faktörlerin etkisiyle enfeksiyonlara daha açık hale gelme durumu

Bağıışıklık Sisteminde Bozukluęa Yol Açan Durumlar

A-Doęal Bağışıklık Kusuru Oluşturan Durumlar

- Fiziksel Savunma Bariyerlerinde Defektler
- Cilt
 - Yanıklar
 - Yaygın cilt tutulumu olan dermatolojik hast.
- Mukozal Membranlar
 - Mukozitler
 - İnhalasyon hasarı
- Granülositlerde Sayısal ve İşlevsel Kusur Oluşturan Durumlar
 - Akut lösemiler, aplastik anemi, MDS
 - Kontrolsüz DM
 - Hipereozinofilik sendrom
 - Konjenital hast: Kr. granüloamatöz hast. , Chediak Higashi send

B-Edinsel Bağışıklık Kusuru Oluşturan Durumlar

- Sayısal veya İşlevsel Hücresel Bağışıklık Kusuru Yaratan Durumlar
 - Hodgkin
 - Kortikosteroid kullanımı
 - Siklosporin, takrolimus, v.b
 - Monoklonal antikor tdv (alemtuzumab)
 - Viral enfek (EBV, CMV)
 - Gebelik (son trimester)
 - HIV enfeksiyonu
- Sayısal veya İşlevsel Salgısal Bağışıklık Kusuru Yaratan Durumlar
 - Hematolojik maligniteler
 - Non-Hodgkin lenfoma
 - KLL, MM
 - Waldenström makroglobulinemisi
 - Konjenital immun yetm.
 - Monoklonal ab tdvisi (rituksimab)

C- Bağışıklık Sisteminde ok Yönlü Bozukluęa Yol Açan Durumlar

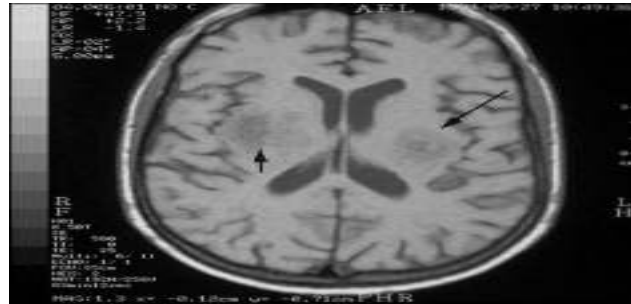
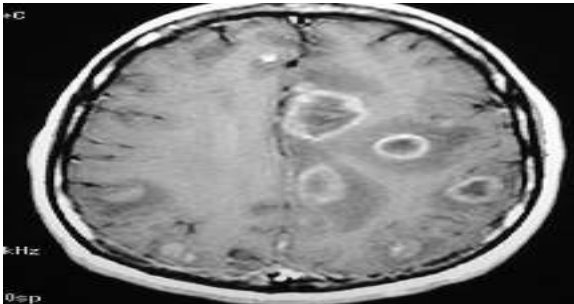
- İleri yaş
- Ağır travma
- Kronik malnütrisyon, açlık
- Sedasyon ve merkezi sinir sistemi bozuklukları

Etkenler

- Bakteriler
 - TK menenjit etkenleri
 - Nokardia
 - Mikobakteri
- Virusler
 - CMV
 - JC virüs
- Parazitler
 - *Toxoplasma gondii*
- Mantarlar
 - Mayalar
 - Kandidalar
 - Kriptokok
 - Küfler
 - Aspergillus
 - Mukor
 - Fusarium
 - Dimorfik mantarlar
 - Histoplasma capsulatum
 - Coccidioides immitis
 - Paracoccidioides brasiliensis

Serebral toksoplazmoz

- *Toxoplasma gondii*
- intrasellüler bir protozon
- immunsupresif hastalarda latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu
- Dissemine ansefalit
- Kitleesel tarzda noduler lezyonlar



Serebral toksoplazmoz

- CD4 sayısı <100 hücre/mm³
- toksoplazmoz için primer profilaksi veya ART almayan HIV enfekte hastalarda
- hematopoetik kök hücre transplantasyonu
- kalp transplantasyonu yapılan hastalarda risk en yüksektir.

Klinik bulgular

- Ateş (%47)
- Baş ağrısı (%55)
- Bilinç durumunda değişiklik (%52)
- Fokal nörolojik bulgular (hemiparezi, afazi ,vb) ve nöbet en sık
- ensefalitin düzeyine ...dissemine
- Kitlesel lezyonların sayısı ve büyüklüğüne bağlı gelişen serebral ödemin derecesine göre
 - konfüzyon
 - demans
 - letarji, stupor, koma
 - herniasyon

Radyolojik inceleme

- MR>>>> tomografiye göre daha duyarlı
 - Her iki yöntemde diğer SSS lezyonlarından (SSS lenfoması, kriptokokkoma) toksoplazmozun yeterli düzeyde ayırt edilemediği
- çok sayıda lezyon
- parietal veya frontal lob
- talamus veya bazal ganglionda
- Lezyonların çevresinde tipik halka şeklinde kontrast tutulumu ve kitle etkisine bağlı ödem görünümü
- Nadiren diffüz ensefalit



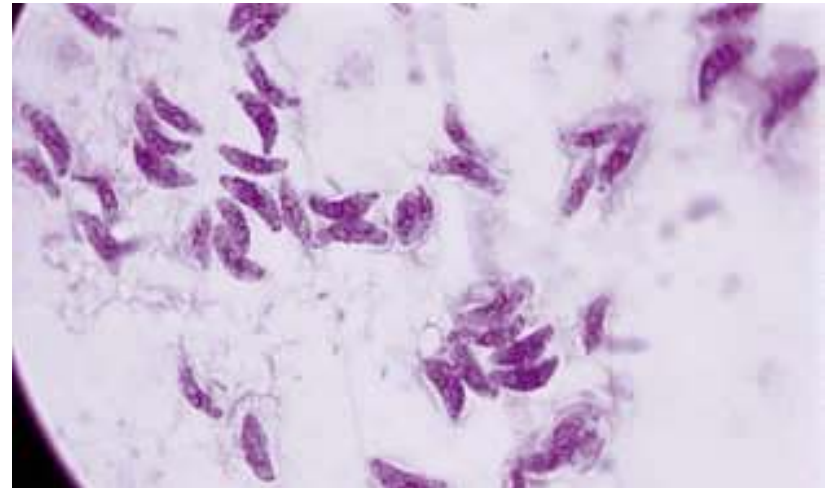
- SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography)
- PET (Positron Emission Tomography)
- Tek lezyon olan ve beyin biyopsisi yapılamayan hastalarda ayırıcı tanıda önemli
- SSS lenfomasında
 - SPECT.... talyum tutulumu
 - PET... glukoz ve metiyonin tutulumu yüksek

BOS incelemesinde....

- LP ne yazık ki her hastaya yapılamıyor
 - Kitleye bağlı ...beyin ödemi
- hafif mononükleer pleositoz ve protein artışı
- BOS' ta *T. gondii* PCR çalışılmalı
 - spesifitesi %96-100
 - sensitivite %50-98 (kullanılan primerlere göre değişmekte)
- PCR pozitifliği tanıyı doğrularken negatifliği tanıyı dışlamaz

Biyopsi...

- Stereotaktik / açık biyopsi....sensitivitesi %93
- hematoksilin ve eozin boyaları ile tipik takizoit form görülür
- İmmunperoksidaz boyama ile tanısal sensitivite artar



Olası tanışüphe

- Genelde beyin biyopsisinden kaçınıldığı için
- Özellikle HIV(+), CD4<100 hücre/mm³, profilaksi almayan hastalarda:
- Klinik bulgular
 - +
- Tipik radyolojik görünüm
 - +
- *T. gondii* IgG (+)
- Serebral toksoplazmoz tanısı %90

Kesin Tanı

- Klinik bulgular

+

- radyolojik görüntüleme yöntemlerinde bir veya çok sayıda kitle lezyonunun varlığı

+

- Beyin biyopsi örneğinde etkenin saptanması

Tedavi

- Primetamin
 - Yükleme doz=200 mg
 - <60kg... 50 mg/G ≥60kg ...75mg/G
- sülfadiazin
 - <60kg... 4x1000 mg ≥60kg ...4x1500mg
- Lökoverin
 - primetaminin hematolojik yan etkilerini önlemek amacıyla
 - 10-25 mg/G

- **Primetamin temin edilemez veya kullanılamaz ise**
 - **Döküntü, bulantı, KI supresyon**
- sülfonamid alerjisi Ø=Trimetoprim 5mg/kg
sulfametoksazol 25mg/kg (TMP-SMX)
- sülfonamid alerjisi (+)=Atovakon 2x1500mg
- **Sülfadiazin alamayan hastalar**
 - **Döküntü, ateş, lököpeni, hepatit, bulantı, kusma, ishal, kristalüri**
- Klindamisin 4x600mg İV/PO

Alternatif rejimler

- Atovakon+ primetamin+ lökoverin
- Atovakon+ sülfadiazin
- Azitromisin+ primetamin+ lökoverin

Tedaviye cevap

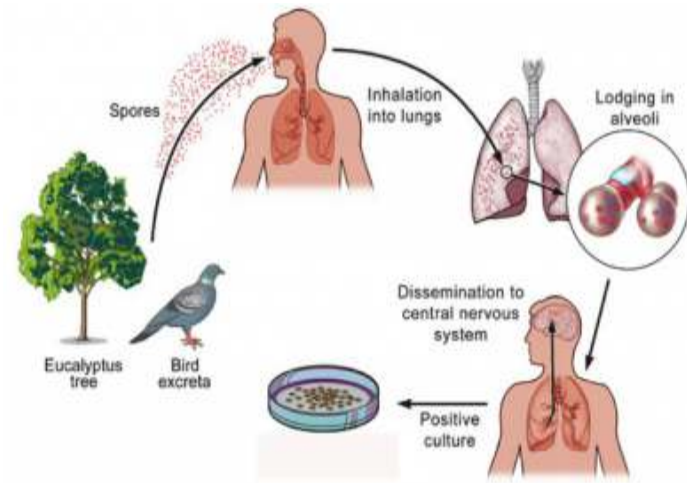
- Günlük nörolojik deęerlendirme
- Ampirik tedaviye ilk 2 hafta içinde anlamlı klinik düzelme
- Klinik düzelme >> > radyolojik düzelme daha erken
- Tedavi süresi 6 hafta
- HIV(+) hastalarda sekonder profilaksi

HIV(+) hastalarda

- **Sekonder profilaksi yapılmalı**
 - Aynı kombinasyonlar daha düşük dozlarda
 - Primetamin 25-50 mg/G+sülfadiazin 2000 mg /G+Lökoverin 10-25 mg/G
 - Asemptomatik
 - HIV RNA negatif
 - CD4>200 hücre/mm³
 - **Primer profilaksi...** korunma amaçlı
 - CD4<100 hücre/mm³
 - Toxo IgG (+)
 - TMP-SMX 800/160 mg 3 defa/hf; 400/80 mg /G
 - Dapson 50 mg/G+ primetamin 50 mg/hf+ lökoverin 25 mg/hf
 - Dapson 200mg/hf + primetamin 75 mg/hf+ lökoverin 25 mg/hf
 - Atovakon 1500mg/G± primetamin 25 mg/G
 - CD4>200 hücre/mm³**3 ay devam**
- } **6 ay devam**

Kriptokok

- *Cryptococcus neoformans*...
inhalasyon yoluyla alınır...

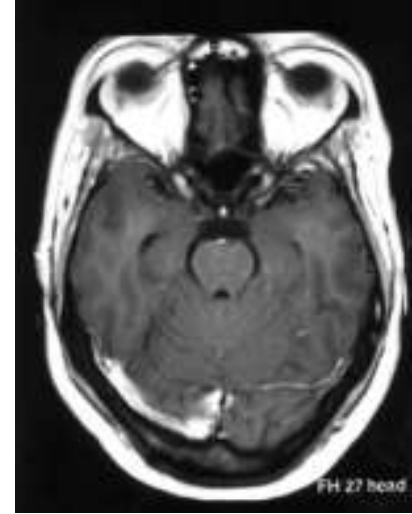


hematojen yayılımı takiben SSS ulaşır

- Kriptokokların SSS afinitesi ↑
 - Kriptokokun üremesini inhibe eden serumdaki faktörler BOS \emptyset
 - BOS uygun bir besiyeri
 - SSS'deki dopamin düzeyi kriptokok virülansını ↑

Kriptokok

- HIV
- Glukokortikoid tdvi
- Solid organ tx ...%2.8
 - Tx'den ortalama 21 ay sonra o.ç
- Kanser.... özellikle hematolojik malignite
- Sarkoidoz
- KC yetm
- Kriptokok enfeksiyonu olan hastaların %52-61'inde SSS tutulumu (+)



Klinik



Meningoensefalit (ME) ...en sık

Subakut ME...semptomlar 1-kaç ay

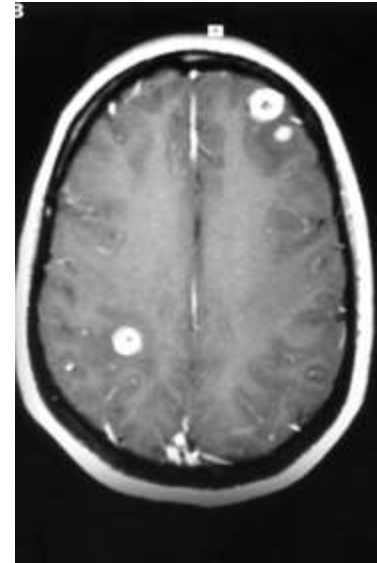
Akut ME....1-kaç gün

Kriptokokkoma ...lokalize nodül (%10)

- Ateş ...%50
- Baş ağrısı
- Letarji
- kişilik değişiklikleri
- hafıza kaybı

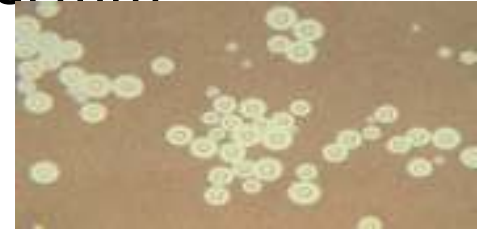


2-4 hafta içinde



Tanı

- BOS basıncı >20 cm
 - HIV (+) hastaların %70 'inde
- Lenfosit hakimiyeti
 - HIV (+) hücre sayısı...↓ 0-50 hücre/mm³
 - diğer hastalarda ..↑ 20-200 hücre/mm³
- **Çini mürekkebi boyaması**
 - kapsüllü maya hücreleri
 - HIV (+) hastaların %75'inde,
 - diğer hastaların %50'inde görülür
- Gram boyaması



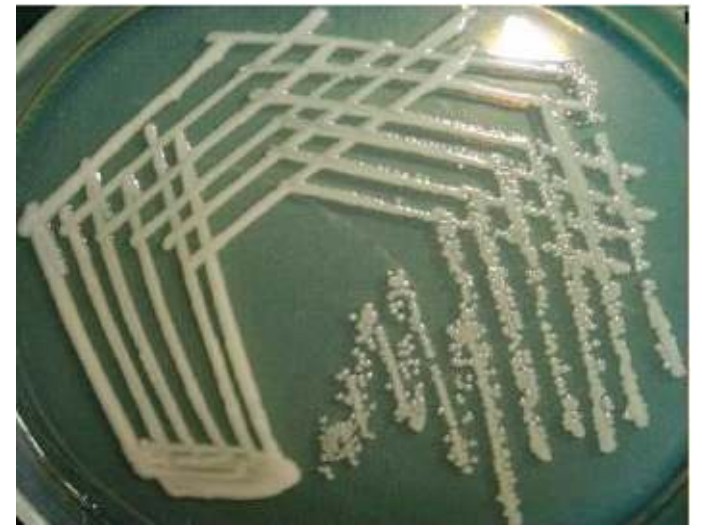
Tanı

Kültür...altın standart

- Hastaların %90'ında (+)
- Üreme süresi=3-5 gün

Kriptokok antijen testi

- Kantitatif bir test
- Latex aglütinasyon /ELİSA
- BOS'ta pozitif antijen testi BOS kültür sonucu çıkana kadar tanıyı destekler
- sensitivite ve spesifitesi (%93-100) ↑
- Mantar yükü ile antijen titre düzeyi **korele**
- Tedaviye cevapta...
 - antijen titre düzeyinin takibi güvenilir bir indikatör değil
- lateral flow assay
 - Ucuz, kolay



- Serum kriptokok antijen testi

- Kriptokok ME dışlamak için kullanılamaz

- Sensitivitesi çok düşük...

- HIV(-) imm. suprese hastalarda

- Organ tx hastalarda

- ME>>>pulmoner tutulumu olanlara göre serum kriptokok ag testi pozitiftir

- prezon fenomeni

- serumda antijen miktarı çok fazla ise serumda kriptokok antijen testi yalancı negatif olabilir

HIV (+) hastalarda

- ME tablosundan önce kandidemi, pulmoner ve üriner sistem tutulumu olabilir
 - ME olan HIV (+) hastaların 2/3'de kandidemi (+)
 - serum kriptokok antijeni (+)
- SSS dışı kültür pozitifliği olan



SSS tutulumunu dışlamak için LP yapılmalı

Tedavideki hedefler

A-İmmünsupresif tedavi gözden geçirilmeli sıralı ve kademeli olarak ilaçların dozu veya sayısı azaltılmalı

KS... ilk azaltılmalı

kalsinörin inhibitörleri (takrolimus, siklosporin)

B-İntrakranial basıncın azaltılması

C-Antifungal tedavi

Antifungal tedavi 3 aşamadan oluşmakta;

– İndüksiyon

- Amfoterisin B + Flusitosin.... Türkiyede ???
- Flusitosin eklenilmesi erken fungisidal aktivite sağlar
- Serum flusitosin konsantrasyonu takip edilmeli (30-80mcg/mL)
 - Ki toksisitesi ...lökopeni, trombositopeni
- Tedavinin 3-5. gününde
- Flusitosin verildikten 2 saat sonra kan alınmalı
- Flusitosin konsantrasyonu takip edilemiyor ise
 - Hemogram takibi 2-3 defa/hafta
- Kontrol LP yapılmalı: induksiyon tedavisinin 2. haftasından sonra
- BOS kültürü steril olana kadar
 - induksiyon tedavisine devam edilmeli
 - 2 haftada bir LP yapılmalı

– Konsolidasyon

– Devam tedavisi

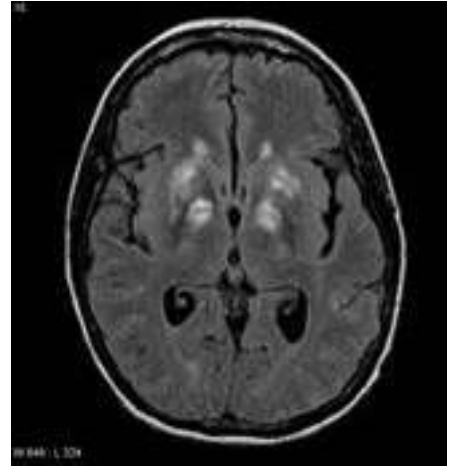
- Relaps riskini azaltmak

Tedavi

	TEDAVİ	SÜRE
İNDÜKSİYON TEDAVİSİ	AmB deoksi 0.7 -1mg/kg/g AmB lipo 3-4 mg/kg/g; AmB lipid 5mg/kg/g + Flusitosin 100mg/kg/g	4 hafta
ALTERNATİF İNDÜKSİYON	AmB deoksi 0.7 -1mg/kg/g	6 hafta
	AmB deoksi +Flukonazol 800mg/g (TÜRKİYE)	2 hafta
KONSOLİDASYON TEDAVİSİ	Flukonazol 400-800mg/g	8 hafta
DEVAM TEDAVİSİ	Flukonazol 200mg/g	6 ay-1 yıl

- Transplant hastalarında BOS ortalama 10 günde steril
- Devam tedavisi alan hastalarda
 - relaps oranı %1.3
- Devam tedavisi almayanlarda
 - relaps %15-25
 - 6 ay içinde mg

Kriptokokkoma



- *C.gattii*>>>*C. neoformans*
- Mortalite yüksek
- Tedavi zor
- Antifungal tedavi süresi daha uzun (6-18 ay)
- cerrahi endikasyon....
 - ≥ 3 cm
 - ödeme neden olan kitle etkisi olan lezyonlar

İntrakranial basınç takibi

- Açılış intrakranial basınç ≥ 25 cm
+
Artmış İKB bulguları (+) ise
- BOS drenajı yapılmalı
 - İKB ≤ 20 cm veya %50 oranında azaltılmalı
- Geçici lomber kateter veya ventrikülostomi
 - Günlük drenaj gereken hastalara
- Mannitol, asetazolamid ve glukokortikoidlerin faydası \emptyset

Prognoz

- BOS çini mürekkebi boyaması (+)
 - BOS lökosit sayısı < 20
 - BOS /serum kriptokok antijen titresi $> 1/32$
 - BOS açılış basıncı yüksek
- Kötü prognoz**
- Malignitesi olan hastalarda ↓
KS ile ilişkili immunsup. göre prognoz daha kötü
 - Relaps= tx hastalarda en düşük

Nocardia

- Nocardia filamentöz yapıda gram pozitif bir bakteri
- Zayıf asidorezistan boyanır
- Fırsatçı enfeksiyon
- Hücresel immünyetmezliği olanlarda
 - Solid organ tx
 - KIT
 - HIV(+)... CD4<100mm³
 - Malignite, DM
 - Glukokortikoid tdv
 - Kr. AC hst ve alkolizm
- sistemik enfeksiyona
- Akciğer, SSS ve deride lokalize apselere neden olur



- Nokardiya enfeksiyonunun primer yeri....AC
 - vakaların 2/3 fazlasında
 - Nokardia normalde solunum yolunda bulunmadığı için balgamda izole edilmesi= enfeksiyon
- SSS tutulum
 - Pulmoner tutulum olanların %50' sinde
 - Dissemine vakaların %44' ünde
 - İzole SSS tutulumu bildirilmesine rağmen bunun iyileşmiş veya geçici akciğer veya deri enfeksiyonundan yayıldığı düşünülmekte

nokardiyaz tanısı konan tüm immunsuprese hastalarda SSS tutulumu araştırılmalı

Klinik

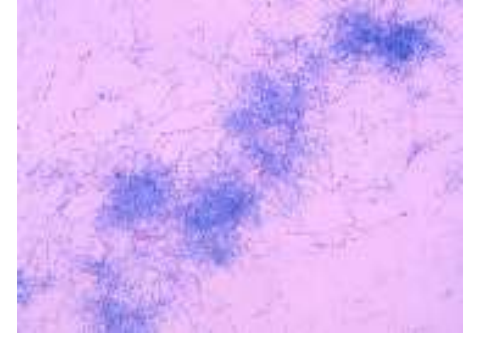
- Parankimal apse
 - beynin herhangi bir bölgesinde
 - İKK bulguları
- Menenjit
 - Nadiren
 - Beyin apsesi \pm
 - ateş , baş ağrısı, meningismus, nöbet / fokal nörolojik defisit
 - BOS incelemesinde= nötrofil hakimiyeti, glikoz düşük, protein yüksek

Tanı

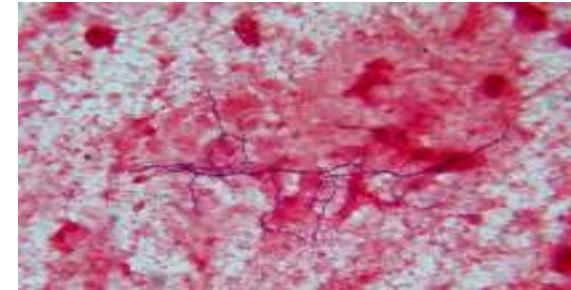
- Tanı süresi uzun
 - Nonspesifik klinik bulgular seyretmesi
 - öncelikle nokardia'dan şüphe edilmeli
 - 42 gün-12 ay
- Nokardia' nın kesin tanısı
 - klinik örnekten etkenin izolasyonu ve identifikasyonu
 - Kültürde üretmek zor ve uzun (...4 hf)

Tanı

- **Uygun örnek:** invaziv bir işlemle intrakranial lezyondan örnek alınmalı
- **modifiye asid fast boyama**
 - Modifiye Kinyoun boyama
 - Dekolorizasyon için asid alkol yerine %1'lik sülfürik asit
 - filamentöz yapıda dallanan çomaklar izlenir



Gram boyama



- **kültür**

- özel besiyerleri
 - buffered charcoal yeast extract
 - modifiye Thayer- Martin agar kullanılmalı
- Rutin aerobik kültür; çok farklı koloniler ...
 - beyaz, turuncu, sarı, kahverenkli
- Mikobakteri besiyeri
- Nokardia yavaş ürer (5-21 gün)
- Katalaz (+)



Histopatoloji: abse ve nekroz

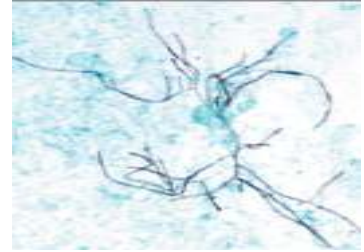
- Miks hücre infiltrasyonu; PNL, lenfosit, plazma hüç., MF

- Methenamin- gümüş boyası

PCR: 16 S rRNAhızlı ve doğru tanı

- Mikrodilasyon metodu ile antimikrobiyal duyarlılık testi yapılmalı

- amikasin, amoksisilin klavunat,
- imipenem, klaritromisin
- 3. Kuşak sefalosporinlere (seftriakson, sefotaksim),
- minosiklin, siprofloksasin,
- linezolid, TMP-SMX



Tedavi

- immunsupresif tedavi kesilmeli/ değiştirilmeli veya dozu azaltılmalı
- Anti TNF ajanlarından infliximab>>>etanercept nokardiyaz riski ↑
- TMP-SMX [15mg/kg /G trimetoprime göre]
+
- imipenem 4x500mg
+
- Amikasin 2x7.5 mg/kg
– (SSS dışında ekstra bir bölge tutulumu (+) ise)
- klinik bulgular düzelene kadar en az 8 hafta verilmeli

Devam tedavisi ...oral

Antimikrobiyal duyarlılık sonucuna göre

- TMP-SMX (10mg/kg/G)

±

- minosiklin 2x100mg

±

- amoksisilin klavunat 2x875 mg

- Tedavi süresi

- hastalığın ciddiyetine

- klinik ve radyolojik düzelmeye göre planlanır

- Relaps riski olduğu için en az 1 yıl

Takip...

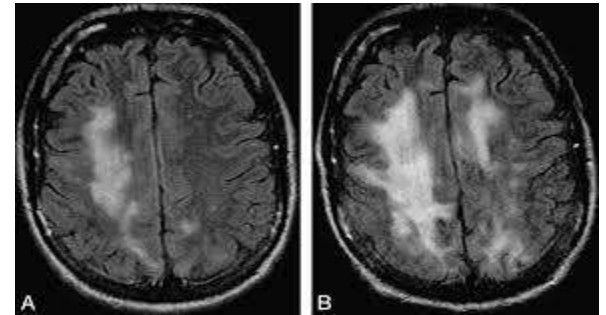
- Hastalar tedaviye cevap ve ilaç yan etkileri yönünden aylık takip edilmeli
- Radyolojik takip
 - Tedavinin 1, 3, 6 ve 12. ayında
 - Tedavi sonu 6 ve 12 ay sonra

Progresif Multifokal Lökoensefalopati

- Polyomavirüs JC virüs
- Demiyelinizasyon ile seyreden bir hastalık
- HIV enfekte ve CD4 sayısı $<100\text{mm}^3$
- Romatolojik hastalığı
- reaktivasyon sonrası oligodendrosit ve astrositleri enfekte ederek demiyelinizasyona

PML

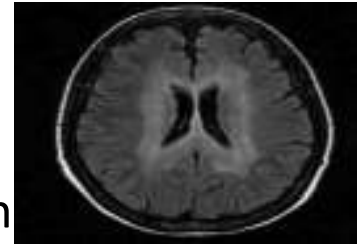
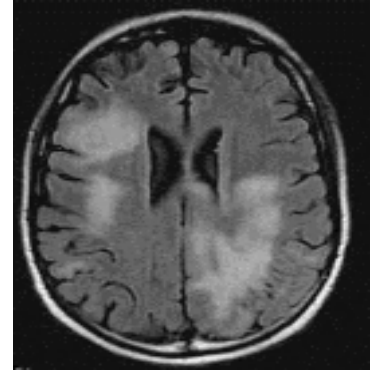
- ateş ve baş ağrısı \emptyset
- parezi, ataksik yürüyüş, nöbet, konuşma, görme ve duyu kaybı gibi nörolojik bozukluklar ön plandadır
- MR'da periventriküler ve subkortikal bölgede kitle etkisi göstermeyen multifokal lezyonlar
- Kesin tanı
 - beyin biyopsisinde
 - BOS' ta PCR ile JC virüsün gösterilmesi ile konur
- Sidofovir???



CMV

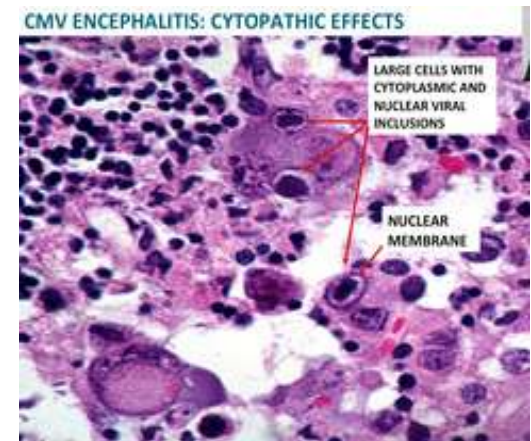
- HIV(+) ...CD4 < 50 hücre/mm³
 - CMV spesifik sitotoksik T lenf aktivitesi....CMV replikasyonunu önler
- KIT...allojenik
 - T-cell depletion, anti-timosin globulin, umbilikal kord Tx
 - Tekrarlayan CMV viremi
 - Gansiklovir dirençli CMV viremisi
- CMV ilişkili nörolojik hastalık
 - Beyin, spinal kord, sinir kökleri, periferik sinir
- **CMV Ensefaliti**
 - Mikroglial noduller...gri cevher
 - Fokal parankimal nekroz
 - Ventriküloensefalit...periventriküler ve endependimal bölgenin diffüz destruksiyonu
- Myelit, poliradikülopati, periferik nöropati

} Risk faktörleri



CMV ensefaliti

- Bilinç durumunda hızlı değişiklikler
 - Delirium
 - Konfüzyon
 - Fokal nörolojik defisit
- MR/CT
 - periventriküler inflamasyon
 - Menenjal tutulum
- BOS
 - CMV PCR veya antijenemi



Tedavi

- Gansiklovir
 - Nötropeni, trombositopeni
- Foskarnet
 - ATN...kreatinin artar...hidrasyon yararlı
 - hipoCa, hipoMg, hipo K, hipo P
 - Genital ülser
- Sidofovir
 - Alternatif bir ajan
 - İrreversibl nefrotoksisite...doz bağımlı prox. tubuler hücre hasarı
 - Kre>1.5 mg/dL; GFR≤55mL/dk....kontendike
 - Nötropeni, periferal nöropati, alopesi
- Valgansiklovir

- İkili tedavi...
 - Gansiklovir 2x5mg/kg + foskarnet 90 mg/kg /g
 - Gansiklovir 5mg/kg + foskarnet 2x90 mg/kg
 - Gansiklovir 2x5mg/kg + foskarnet 2x90 mg/kg
- Tekli tedavi
 - Gansiklovir 2x5mg/kg
 - Foskarnet 2x90 mg/kg
- Valgansiklovir
 - Oral alımı olan hastalarda İV gansiklovir yerine güvenle kullanılabilir
 - Biyoyararlanımı iyi
 - ucuz

Tedavi süresi

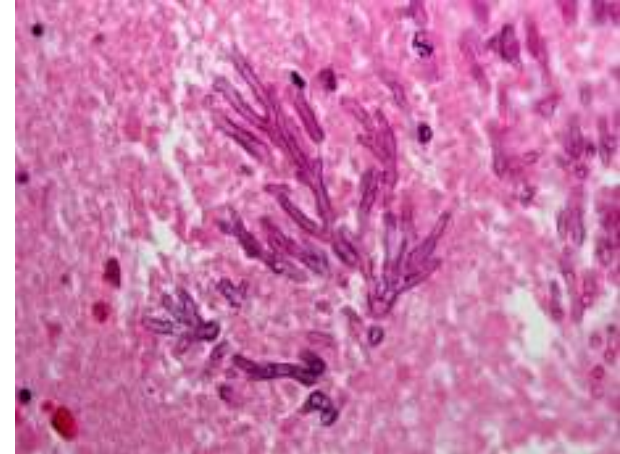
- Nörolojik semptomlar düzelene kadar 1-kaç hafta İV tedavi
- Valgansiklovir 900mg/g...
 - HIV RNA negatif
 - CD4 \geq 100 hücre/mm³
 - en az 6 ay
- ART; CMV tedavisinden 2 hf sonra başlanır

Mantar enfeksiyonları

- Maya mantarları
 - *Candida* spp
- Küf mantarları
 - Aspergillus
 - Nötropenik
 - steroid veya T-cell supresor tedavi
 - solid organ tx, allojenik KIT
 - Mucormycosis
 - DM
 - Metabolik asidoz
 - İVDU
- Dimorfik mantarlar
 - *Coccidioides immitis*

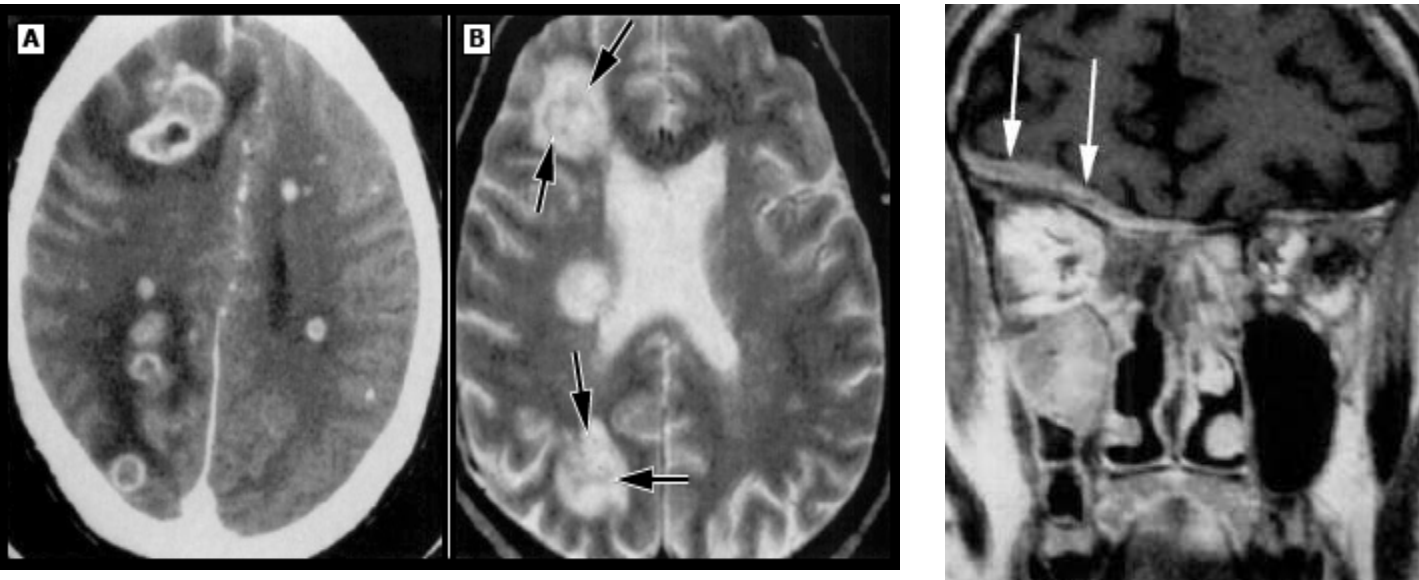
Aspergillosis

- Sistemik yayılım
 - Multipl abse
 - Posterior
 - Komşuluk yoluyla....
 - Paranasal sinuslar
 - Frontal ve temporal
 - Nöbet, fokal nörolojik bulgular.... en sık
 - Vasküler invazyon
 - Angitis
 - Tromboflebit
 - Mikotik anevrizma ...
 - Ruptür sonrası SAK
 - Pulmoner aspergillosis %13-16
 - Sistemik aspergillosis %40-60
- } SSS tutulumu



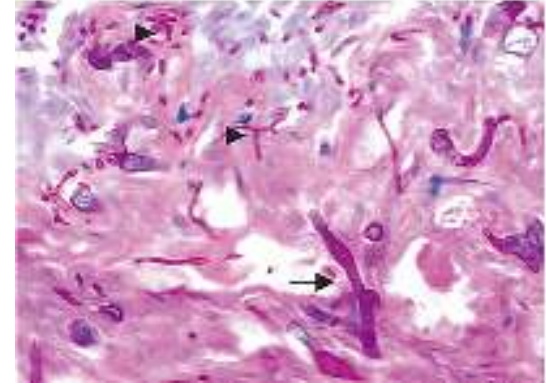
Tedavi

- Agresif cerrahi
- AmB... lipid>lizomomal
- vorikonazol



Mukormikozis

- Bazal ganglion ve frontal lob
- Burun ve damakta doku nekrozu
- Histopatolojik
- kültür
- BOS bulguları özgül değil





Teşekkürler