



OLGU SUNUMU/CASE REPORT

Toksoplazma ensefaliti: serebral kitle ile başvuran HIV/AIDS olgusu

Toxoplasma encephalitis: an HIV/AIDS patient with cerebral mass

Ayşe Seza İnal¹, Selçuk Nazik², Aslıhan Candevir¹, Behice Kurtaran¹, Yeşim Taşova¹,
Hasan Salih Zeki Aksu¹

¹Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Adana, Turkey

²Bingöl Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Bingöl, Turkey

Cukurova Medical Journal 2017;42(1):184-188.

Abstract

Toxoplasmic encephalitis is an opportunistic infection, which develops as a result of reactivation of the latent tissue cysts of *Toxoplasma gondii* in patients with reduced CD4⁺ T lymphocytes. Amongst patients with human immunodeficiency virus or acquired immunodeficiency syndrome, toxoplasmic encephalitis is one of the leading causes of the intracerebral involvement. In this report, we present a toxoplasmic encephalitis case, who has admitted with neurological symptoms and fever. The patient was identified human immunodeficiency virus positive while he was under investigation for cerebral mass lesion. The patient has fully recovered by antiprotazoal and antiretroviral therapy.

Key words: HIV, AIDS, encephalitis, toxoplasma gondii, toxoplasmosis.

Öz

Toksoplazma ensefaliti CD4⁺ T lenfosit sayısı azalmış olan hastalarda, *Toxoplasma gondii*'nin latent halde bulunan doku kistlerinin reaktivasyonu ile ortaya çıkan fırsatçı bir enfeksiyondur. Toksoplazma ensefaliti, insan immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu ve kazanılmış immün yetmezlik sendromu olan hastalarda, santral sinir sistemi tutulumunun başta gelen nedenlerindendir. Bu yazıda, ateş ve nörolojik bulgularla başvuran, radyolojik incelemeler sonucunda saptanan serebral kitlenin etiyolojisi araştırılırken immün yetmezlik virüsü enfeksiyonu tanısı konan ve antiretroviral ve antiprotazoal tedavi ile tam iyileşme sağlanan bir toksoplazma ensefaliti olgusu sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: HIV, AIDS, ensefalit, toxoplasma gondii, toksoplazmozis.

GİRİŞ

Toksoplazma ensefaliti (TE) insan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu veya edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS) hastalarında santral sinir sistemi (SSS) tutulumunun başta gelen nedenlerindendir¹⁻³. Etkeni *Toxoplasma gondii*'dir. TE en sık, CD4⁺ T lenfosit sayısı azalmış olan hastalarda, hücrel immünitenin progresif kaybı sonucu latent halde bulunan doku kistlerinin reaktivasyonu ile oluşmaktadır². AIDS epidemisinin başlangıcında, hastalar çoğunlukla geç dönemde ve fırsatçı enfeksiyon nedeniyle başvurdıkları için, TE daha sık görülmekte idi. Son yıllarda, gerek HIV enfeksiyonu olan hastaların takibinde profilaksi yapılarak fırsatçı enfeksiyonların önlenmesi,

gerekse HIV enfeksiyonunun daha erken dönemde tespit edilmesi TE sıklığını azaltmıştır. Günümüzde TE, daha önce antiretroviral tedavi (ART) almamış ya da ART'yi uygun kullanmayan hastalarda görülmektedir⁴. Hastalık tedavi edildiğinde tama yakın düzelme olur, tedavisiz vakalar ise fatal seyreder. HIV/AIDS hastalarının nörolojik şikayetlerle doktora ilk başvuru sıklığı yaklaşık %10'dur ve yaşamları boyunca bu oran %30-50'ye ulaşmaktadır³. Son yıllarda, ART ve toksoplazmoz profilaksisi sayesinde sıklığı azalmış olsa da, TE, HIV/AIDS hastalarında SSS tutulumunun en başta gelen nedenleri arasındadır⁴⁻⁶.

Bu yazıda, serebral kitle, konuşma bozukluğu, kas güçsüzlüğü ve ateşle başvuru sırasında tanı konan bir HIV/AIDS olgusu sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Ayşe Seza İnal, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey. E-mail: asezainal@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 12.08.2016 Kabul tarihi/Accepted: 19.09.2016

OLGU

Uzun yol yük gemisinde güverte işçisi olarak çalışan 38 yaşındaki erkek hasta, bir haftadır devam eden ateş (39°C), halsizlik, konuşma bozukluğu ve sağ kol ve bacakta güçsüzlük şikayetleri ile dış merkezde tetkik edilmiş ve serebral manyetik rezonans görüntüleme (MRG) sonucunda, serebral kitle saptanması üzerine hasta üst basamak kuruma sevk edilmişti. Beyin Cerrahisi tarafından değerlendirilen hastanın ateş nedeniyle yapılan Enfeksiyon Hastalıkları konsültasyonu sonucunda, anti-HIV antikor pozitif bulunması üzerine, TE düşünülerek ve trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ) başlanarak kliniğimize sevk edilmişti.

Fizik muayenesinde, genel durum orta-iyi bilinç konfüze, ateş 36°C idi. Ağzı içinde aft ve üst dudak etrafında herpes simplex virüsü ile uyumlu veziküler lezyon vardı. Ense sertliği yoktu, konuşma bozukluğu ve anlamada gecikme mevcuttu. Sağ alt ve üst ekstremitelerde kas gücünde azalma (4/5), sağda santral fasiyal paralizi saptandı. Diğer sistemlerin muayenesi normaldi. Laboratuvar tetkiklerinde lökosit 5.800/mm³, hemoglobin 9,6 g/dL, trombosit 322.000/mm³, eritrosit sedimentasyon hızı 85 mm/saat, C-reaktif protein 16,3 mg/dL, ALT 22 U/L, AST 29 U/L, CD4⁺ T lenfosit sayısı 66/mm³, HIV-RNA 5400 kopya/ml olarak bulundu. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile anti-toksoplazma IgM negatif, IgG ise pozitif idi.

Serebral MRG’de, solda bazal ganglionlardan talamusa uzanım gösteren, çevresinde geniş vazojenik ödem alanı bulunan periferik kontrastlanan lezyon saptandı (Şekil 1). Serebral kitlenin öncelikle TE veya SSS lenfomasına bağlı olabileceği düşünüldü. Serebral kitlenin patolojik tanısı için sterotaktik biyopsi açısından Beyin Cerrahisi ile konsülte edilen hastada, lezyonun yerleşim yerinin girişim açısından hayatı tehlike bulunduğu belirtilerek işlem planlanmadı. Lezyonun serebral kitle etkisi ve beyin ödemi nedeni ile lomber ponksiyon yapılamadı.

Mevcut bulgular ile hastaya önce TE öntanısı ile primetamin temin edilemediği için, TMP-SMZ 4x160/800 mg/gün iv, azitromisin 1x1250 mg/hafta oral, asiklovir 3x750mg iv ve mannitol 4x100cc iv başlandı. Tedavinin ikinci haftasından sonra ART efavirenz ve tenofovir-emstriabin şeklinde düzenlendi. Tedavinin üçüncü haftasında,

kooperasyon, fasiyal paralizi ve sağ üst ve alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü belirgin düzeldiği halde, konuşma bozukluğu devam etti. Dört hafta sonraki serebral MRG’de, eski tetkikte solda bulunan lezyonun boyutunda ve çevresindeki ödemde anlamlı azalma olduğu ancak, solda talamus düzeyinde yeni gelişen ve periferik kontrastlanan multilobüle kitlesel lezyon rapor edildi. Bu nedenle, aile tarafından temin edilebilen primetamin (200 mg yükleme dozu sonrasında, 1x75mg/gün) ve folinik asit (1x15 mg) altıncı haftada tedaviye eklendi. Hasta tedavisinin 67. gününde HIV RNA 616 kopya/ml, CD4⁺ T lenfosit sayısı 240/mm³ ve enfeksiyon belirteçleri normal sınırlarda iken, tedavisini sürdürmesi önerilerek taburcu edildi. ART’nin dokuzuncu ayında kontrole gelen hastanın fizik muayenesi normal, CD4⁺ T lenfosit sayısı 421/mm³, HIV RNA negatif idi. MRG’de, pons sol yarımında, sol talamik ve kapsüller lokalizasyonda lökomalazik ve gliotik sekel değişiklikler gözlemlendi, ancak patolojik kontrastlanma olmadığı tespit edildi ve primetamin tedavisi kesildi (Şekil 1).

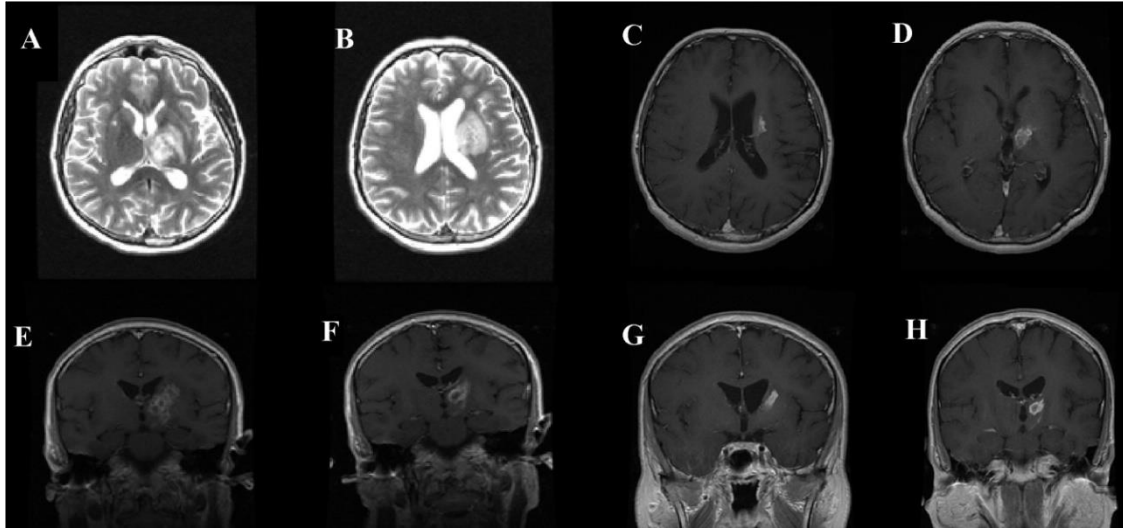
TARTIŞMA

T. gondii zorunlu hücre içi bir protozoondur ve tüm dünyadaki insanların üçte birini etkilemektedir^{7,8}. Toksoplazmoz prevalansı Avrupa ve Afrika’da, Amerika Birleşik Devletleri’nden daha yüksek bulunmuştur⁹. Bundan dolayı, bu bölgelerde yaşayan AIDS hastaları arasında TE olgu sayılarının daha fazla olacağı tahmin edilmektedir⁷. Türkiye’de yapılan toksoplazmoz seroprevalans çalışmaları, IgG antikor pozitifliğinin gebelerde %28,8 ve HIV enfeksiyonu olan popülasyonda da %31,9 bulunduğu, hatta kırsal kesimde yaşayan kadınlarda %65,2’ye ulaştığı bildirilmiştir^{10,11}. Ülkemizde, ilk HIV olgusunun tespit edildiği 1985 yılından bu yana, hasta sayısı özellikle son yıllarda büyük artış göstererek Haziran 2014 itibarıyla, HIV enfeksiyonu olan hasta sayısı 8238’e ulaşmıştır¹². Bu artış, HIV enfeksiyonun ilerlediği geç dönemde başvuran olgularda, ilk tanı esnasında TE görülme ihtimalinin yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Toksoplazmoz sağlıklı bireylerin çoğunda asemptomatik seyrettiği halde, bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde ve konjenital enfeksiyonda ciddi sonuçlar doğurabilmektedir¹³⁻¹⁶. HIV olgularında en sık görülen toksoplazmoz tutulumu TE’dir ve mortalite ile morbiditeyi arttırmaktadır^{8,14,17}. TE, HIV olgularında, tutulum

yerine göre birbirinden çok farklı semptom ve bulgularla seyredebilir¹⁸. TE olgularında en sık nörolojik belirtiler görülür ve bunların başında motor veya mental bozukluklar (konfüzyon, letarji), baş ağrısı, konvülsiyon ve daha az olarak ateş yer alır^{3,4,7}. Hastaların %30'unda nöbet görülürken, %70'inde hemiparezi, kranial sinir felci, ataksi ve

duyusal defisit gibi fokal bulgular gözlenir. Klinik tablo birkaç gün ile birkaç ay arasında ilerleyerek gelişir⁵. Olgumuzda, literatürde olduğu gibi bir haftadır devam eden ateş, konuşma bozukluğu, konfüzyon, sağ santral fasiyal paralizi ve hemiparezi mevcuttu. Ancak konvülsiyon, ataksi ve letarji görülmedi.



Şekil 1. Toksoplazma ensefaliti nedeniyle tedavi edilen hastanın tedavi öncesi ve sonrasında MRG kesitleri. A, B: Tedavi öncesi koronal kesitler; C, D: Tedavi sonu koronal kesitler. E, F: Tedavi öncesi sagittal kesitler; G, H: Tedavi sonu sagittal kesitler.

TE gelişmesi için en önemli risk faktörlerinin kadın cinsiyet, bağışıklığın ileri derecede baskılanmış olması ve primer profilaksi verilmemesi olduğu gösterilmiştir¹⁴. Bir yıl sonra bu olguların % 40'ında AIDS tablosunda kötüleşme, %23'ünde ölüm saptanmıştır, dolayısıyla prognoz kötü olabilmektedir. Hastalık genellikle CD4⁺ T lenfosit sayısının <100/mm³ olması sonucu doku kistlerinin reaktivasyonu ile meydana gelir^{1,3}.

TE tanısı için, radyolojik görüntüleme yöntemleri ile birlikte T. gondii için serolojik testler (Anti-Toxoplasma IgM ve IgG), beyin omurilik sıvısında polimeraz zincir reaksiyonu kullanılabilir. Beyin biyopsisi şart değildir; radyolojik ve serolojik bulgular TE ile uyumlu bulunursa, ampirik olarak antibiyotik tedavisi başlanması ve hastanın tedaviye klinik cevabına göre biyopsi kararı verilmesi önerilmektedir³. Hastamızda başvuru anındaki CD4⁺ T lenfosit sayısının 66/mm³, Anti-Toxoplasma IgM (-), IgG (+) bulunması, TE'nin reaktivasyonu ile geliştiğini düşündürmektedir.

TE tanısında MRG, tomografiden daha duyarlıdır. MRG'de olguların %90'ında lezyon etrafında halkasal kontrastlanma görülür. Lezyon genellikle kortikomedüller kavşak, beyaz cevher ya da bazal ganglionlar içinde saptanır. Lezyon etrafındaki ödem çevredeki yapılarda kitle etkisine neden olur. HIV/AIDS hastalarında serebral kitle yapabilen diğer nedenler arasında; primer SSS lenfomasi, tüberküloz, fungal veya bakteriyel apseler yer almaktadır^{3,5,6}. Hastamızda MRG'de saptanan talamus, bazal ganglion tutulumu, ödem ve halkasal kontrastlanma TE ile uyumlu idi, fakat risk nedeniyle lezyona yönelik girişimsel ve histopatolojik inceleme yapılamadı.

Tedavide primetamin ve sulfadiazin (P+S) kombinasyonu, klindamisin, primetamin, atovakuon, trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMZ), azitromisin veya klaritromisin arasından, genellikle farklı gruplardan ikili kombinasyonlar kullanılmaktadır^{3,4}. TE tedavisinde ilk seçenek olarak P+S kombinasyonunun, oral yolla, folinik asit

eklenerek 6 hafta süreyle verilmesi önerilir³. TMP-SMZ de, özellikle P+S temin edilemeyen yerlerde TE için etkili bir alternatiftir^{9,19,20}. TMP-SMZ'nin, primetamin-sulfadiazin kadar etkili ve ucuz olması nedeniyle, ilk seçenek olarak tercih edilebileceği de bildirilmiştir²⁰. Hastamız kliniğimize geldiğinde daha önce başlanmış olan TMP-SMZ tedavisine, P+S temin edilemediği için devam edildi. Klinik tabloda ve MRG bulgularında düzelmeye rağmen, radyolojik olarak yeni gelişen lezyonlar nedeniyle hastaya primetamin temin etmesi önerildi. İlaç sağlandıktan sonra, TMP-SMZ'ye primetamin ve folinik asit eklendi. Dokuzuncu ayda kontrol için başvuran hastanın MRG bulgularının düzelmesi, CD4+ T lenfosit sayısının üç ay süreyle 200/mm³ üzerinde ve son kontrolde 421/mm³ bulunması üzerine, TE tedavisi sonlandırıldı.

TE, HIV/AIDS hastalarında görülen önemli bir fırsatçı enfeksiyondur ve tanısı güçtür. Geç başvuran hastalarda tedaviye rağmen sekel ve fatal seyir görülebildiği halde, erken tedavi verilen olgularda başarı oranı yüksektir. Ülkemizdeki yüksek toksoplazmoz seroprevalansı, son yıllarda artan HIV/AIDS olguları arasında TE olgularıyla daha sık karşılaşılabilceğini düşündürmektedir.

Bu olgu, 9-12 Mayıs 2012 tarihleri arasında, İstanbul'da gerçekleştirilen 4. Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanları Derneği (EKMUD) Kongresi'nde poster (PS-142) olarak sunulmuştur.

KAYNAKLAR

1. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Leport C, Antoniskis D, Bosler EM et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Members of the ACTG 077p/ANRS 009 Study Team. N Engl J Med. 1993;329:995-1000.
2. Belanger F, Derouin F, Grangeot-Keros L, Meyer L. 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;28:575-81.
3. Siddiqi OK, Koralnik IJ. Neurologic diseases caused by Human Immunodeficiency Virus Type 1 and opportunistic infections. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (editors). 8th ed. Philadelphia: Saunders. 2015:1574-89.
4. Kiderlen TR, Liesenfeld O, Schurmann D, Schneider T. Toxoplasmic encephalitis in AIDS-patients before and after introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). Eur Clin Microbiol Infect Dis. 2011;30:1521-5.
5. Dai L, Mahajan SD, Guo C, Zhang T, Wang W, Li T, et al. Spectrum of central nervous system disorders in hospitalized HIV/AIDS patients (2009-2011) at a major HIV/AIDS referral center in Beijing, China. J Neurol Sci. 2014;342:88-92.
6. UK Collaborative HIV Cohort (CHIC) Study Steering Committee, Garvey L, Winston A, Walsh J, Post F, Porter K et al. HIV-associated central nervous system diseases in the recent combination antiretroviral therapy era. Eur J Neurol. 2011;18:527-34.
7. Luft BJ, Remington JS. Toxoplasmic encephalitis in AIDS. Clin Infect Dis. 1992;15:211-22.
8. Weiss LM, Dubey JP. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. Int J Parasitol. 2009;39:895-901.
9. Montoya JG, Boothroyd JC, Kovacs JA. Toxoplasma gondii, In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. Saunders, Philadelphia. 2015;3122-3153.
10. Gencer M, Cevizci S, Saçar S, Vural A, Çakır Güngör AN, Uysal A et al. Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Obstetri Polikliniğine müracaat eden gebelerde Anti-Toxoplasma gondii antikorlarının dağılımı ve risk faktörlerinin irdelenmesi. Türkiye Parazit Derg. 2014;38:76-80.
11. Altuntaş Aydın Ö, Kumbasar Karaosmanoğlu H, Korkusuz R, Nazlıcan Ö. HIV/AIDS hastalarında Toxoplasma gondii seroprevalansı. Türkiye Parazit Derg. 2014;35:65-7.
12. Türkiye'de AIDS vakalarının dağılımı (Haziran 2014). Hacettepe Üniversitesi HIV/AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM) http://www.hatam.hacettepe.edu.tr/veriler_Haziran_2014.pdf Son Erişim Tarihi: 8 Ağustos 2016.
13. Haverkos HW. Assessment of therapy for Toxoplasma encephalitis. The TE Study Group. Am J Med 1987;82: 907-14.
14. Antinori A, Larussa D, Cingolani A, Lorenzini P, Bossolasco S, Finazzi MG, et al. Prevalence, associated factors, and prognostic determinants of AIDS-related toxoplasmic encephalitis in the era of advanced highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2004;39:1681-91.
15. Olariu TR, Remington JS, McLeod R, Alam A, Montoya JG. Severe congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in untreated infants. Pediatr Infect Dis. J 2011;30:1056-61.
16. Dubey JP, Lago EG, Gennari SM, Su C, Jones JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. Parasitology. 2012;139:1375-424.
17. Shankar SK, Mahadevan A, Satishchandra P, Kumar RU, Yasha TC, Santosh V, et al. Neuropathology of

- HIV/AIDS with an overview of the Indian scene. Indian J Med Res. 2005;121:468-88.
18. Kurne A, Özkaya G, Karlıoğlu K, Shorbagi A, Ustaçelebi Ş, Karabudak R, et al. HIV pozitif beş olguda serebral toksoplazmozisin renkli kliniği: Pandora'nın kutusundan çıkanlar. Mikrobiyol Bült. 2006;40:85-92.
19. Torre D, Speranza F, Martegani R, Zeroli C, Banfi M, Airolidi M. A retrospective study of treatment of cerebral toxoplasmosis in AIDS patients with trimethoprim-sulphamethoxazole. J Infect. 1998;37:15-8.
20. Dedicoat M, Livesley N. Management of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected adults (with an emphasis on resource-poor settings.) Cochrane Database Syst Rev. 2006;19:CD005420.