

Nörolojik Tutulum ile Gelen Yeni Tanı HIV Olgusu: Ayırıcı Tanıda Yaşanan Zorluklar*

A Challenge of Differential Diagnosis: Neurological Involvement in a HIV Positive Case

Merve Mert ©
Seichan Chousein Memetali ©
Hüseyin Aytaç Erdem ©
Rasim Tunçel ©
Cenk Eraslan ©
Meltem Işıkgöz Taşbakan ©
Hasip Kahraman ©
Hüsnü Pullukçu ©

öz

Ülkemizde HIV (Human immunodeficiency virus, insan immün yetmezlik virüsü) ile enfekte birey sayısı hızla artmaktadır. Artan vaka sayısı komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Sık karşımıza çıkanlardan biri de özellikle yeni tanı HIV hastalarında gördüğümüz nörolojik komplikasyonlardır. Her ne kadar antiretroviral tedavi (ART) sonrası dönemde nörolojik komplikasyonların sıklığı azalsa da hala AIDS ilişkili demans (HIV ilişkili nörokognitif bozukluk, HIV ilişkili ensefalopati), santral sinir sistemi (SSS) fırsatçı enfeksiyonları ve polinöropatiler başta olmak üzere pek çok klinik şekil ile karşımıza çıkmakta ve klinisyenleri oldukça zorlamaktadır. Bu olgumuzda nörolojik tutulum ile seyreden HIV ile enfekte bir hastanın tanısında ve takibinde yaşanan zorlukların irdelemesi amaçlanmıştır. Temmuz 2019'da HIV enfeksiyonu tanısı alan ve tanı aldığı ilk hafta içinde tedavi başlanan 40 yaşında erkek hasta, tedavi başlangıcından yaklaşık bir ay sonra yeni başlayan konuşmada yavaşlama ve bulanık görme şikayetleri ile polikliniğimize başvurmuştur. Yapılan manyetik rezonans görüntüleme erken dönem santral sinir sistemi enfeksiyonu açısından anlamlı olabilecek bulgular saptanmıştır. Lomber ponksiyon yapılan olguda SSS enfeksiyonu bulgusu saptanmamıştır. Şikayetlerinde progresyon saptanan olguya fırsatçı enfeksiyonlara yönelik trimetoprim/sülfametoksazol ve lipozomal amfoterisin B tedavisi başlanmıştır. Ancak klinik ve radyolojik progresyonun devam etmesi üzerine beyin biyopsisi yapılmıştır. Beyin biyopsisi patolojisi HIV ilişkili ensefalopati olarak sonuçlanan hasta ART ile takibe alınmıştır.

Anahtar kelimeler: AIDS, ensefalopati, HIV, HIV ilişkili ensefalopati, santral sinir sistemi enfeksiyonu

ABSTRACT

Turkey has rapidly increasing numbers of HIV (Human Immunodeficiency Virus) infected individuals. More patients mean more complications. Neurological complications of HIV seen often, especially in newly diagnosed patients. Although neurological complications decreased after the introduction of antiretroviral therapy (ART), clinical manifestations such as AIDS associated dementia complex (HIV-associated major cognitive disorder, HIV related encephalopathy,) or central nervous system (CNS) opportunistic infections or HIV-associated poly-neuropathy still seen occasionally. Management of such diseases are challenging for clinicians. In this case, we aimed to underline the difficulties with diagnosis and treatment of HIV infected individuals with neurological involvement. Forty years old male patient was diagnosed with HIV infection in July, 2019 and antiretroviral therapy was started within the same week. One month later, patient referred to our clinic with blurred vision and dysarthria. Initial magnetic resonance imaging suggested early CNS infection but no CNS infection findings were detected via LP. Patient's complaints got worse and radiological findings improved, trimethoprim-sulfamethoxazole and liposomal amphotericin B treatment was initiated considering opportunistic infections. Patient did not answer to empirical treatment and his complaints got worse. For further investigation, brain biopsy was performed, suggesting HIV-related encephalopathy and patient was followed up with ART.

Keywords: AIDS, central nervous system infection, encephalopathy, HIV, HIV-related encephalopathy

Received/Geliş: 18.05.2020
Accepted/Kabul: 20.07.2020
Published Online/Online Yayın: 31.08.2020

Atf/Cite as: Mert M, Chousein Memetali S, Erdem HA, Tunçel R, Eraslan C, Işıkgöz Taşbakan M, Kahraman H, Pullukçu H. Nörolojik tutulum ile gelen yeni tanı HIV olgusu: Ayırıcı tanıda yaşanan zorluklar, ANKEM Derg. 2020;34(2):71-5.

Meltem Işıkgöz Taşbakan
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
İzmir - Türkiye
✉ tasbakan@yahoo.com
ORCID: 0000-0002-4689-720X

M. Mert 0000-0002-5008-0139
S. C. Memetali 0000-0003-3167-2988
H. A. Erdem 0000-0001-7375-977X
H. Pullukçu 0000-0001-6363-2708
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
İzmir - Türkiye
R. Tunçel 0000-0001-7394-3366
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı,
İzmir - Türkiye
C. Eraslan 0000-0002-5762-6149
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı,
İzmir - Türkiye
H. Kahraman 0000-0002-5120-4877
Datça Devlet Hastanesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Kliniği,
Muğla - Türkiye

* HIV / AIDS Kongresi'nde sunulmuştur.
Poster No. P560
(14-17 Kasım 2019, Antalya)

GİRİŞ

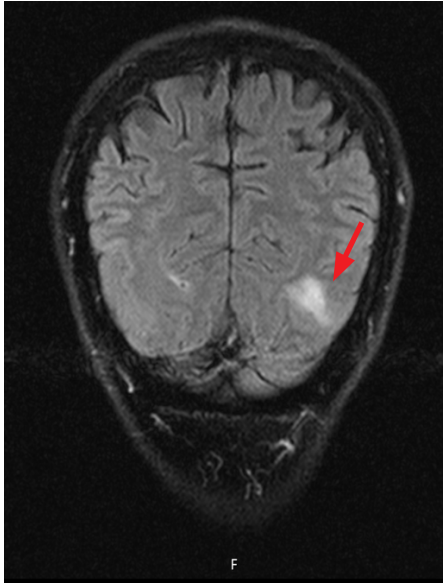
Ülkemiz, Avrupa'da HIV (Human Immunodeficiency Virus, insan immün yetmezlik virüsü) ile enfekte birey sayısı hızla artan ülkelerin başında gelmektedir⁽²⁾. Bu nedenle HIV ile enfekte bireylerin erken tanısı ve tedavisi oldukça önemlidir. Ancak erken tanı ve tedaviye rağmen bazı hastalarda komplikasyonların yönetimi oldukça zor olabilmektedir. HIV ile enfekte olan bireylerde başlıca deri, gastrointestinal sistem, solunum sistemi, kardiyovasküler sistem olmak üzere tüm sistemlere ait komplikasyonlar gelişebilmektedir.

Bu komplikasyonlardan biri olan nörolojik komplikasyonların sıklığı antiretroviral tedavi (ART) sonrası dönemde oldukça azalmasına karşın hala AIDS ilişkili demans (HIV ilişkili nörokognitif bozukluk, HIV ilişkili ensefalopati), santral sinir sistemi (SSS) fırsatçı enfeksiyonları ve polinöropatiler başta olmak üzere pek çok klinik şekil ile karşımıza çıkmakta ve klinisyenleri oldukça zorlamaktadır⁽⁶⁾. Gelişmiş ülkelerde sıklıkla periferik nöropati ve demans benzeri bilişsel bozukluklar görülmekte iken, ART'ye yeterli ulaşımın olmadığı gelişmemiş ülkelerde ise SSS fırsatçı enfeksiyonları nedeniyle morbidite ve mortalite artmaktadır⁽⁵⁾. Nörolojik komplikasyonların yönetiminde hastanın immün yetmezliğinin derecesi, CD4 sayısı, viral yük gibi hastalığın evresini belirleyen faktörlere ek olarak kullanılan ART ve profilaktik ilaçların nörolojik yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır⁽⁷⁾. Bu olgumuzda nörolojik tutulum ile seyreden HIV ile enfekte bir hastanın tanısında ve takibinde yaşanan zorlukların irdelenmesi amaçlanmıştır. Hastaya bilgilendirilmiş gönüllü olur-onam formu imzalatılmıştır.

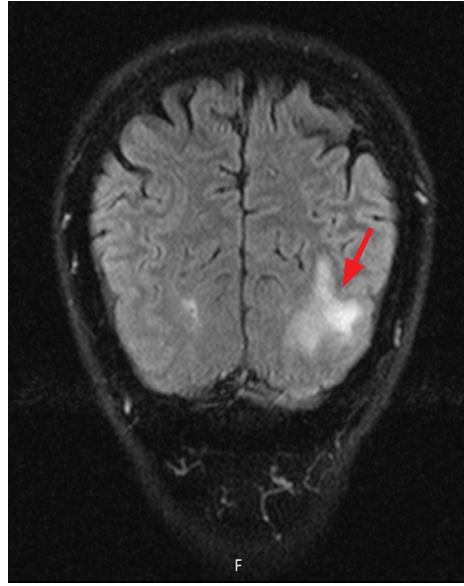
OLGU

Temmuz 2019'da insan immün yetmezlik virüs enfeksiyonu tanısı alan ve tanı aldığı ilk hafta içinde tedavi başlanan 40 yaşında erkek hasta, tedavi başlangıcından yaklaşık bir ay sonra yeni başlayan konuşmada yavaşlama ve bulanık görme ile şikayetleri ile polikliniğimize başvurmuştur. Nörolojik muayenesi

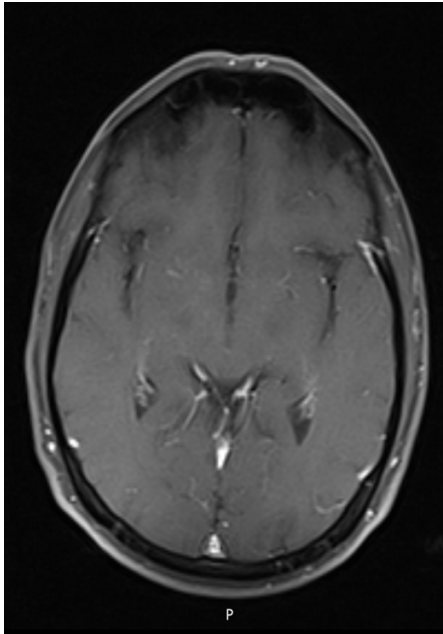
normal olarak saptanan hastada dizartri, dikkatte azalma ve konsantrasyon kaybı da bulunmuştur. O dönemde eşlik eden başka bir semptomu bulunmayan hastanın konuşmasının yavaşlaması HIV enfeksiyonu tanısı aldıktan sonra başlayan dizartri şeklinde izlenmiştir. Öyküsünde eşlik eden ateş yüksekliği, baş ağrısı, bulantı, kusma belirtilmemiştir. Başvuruda HIV RNA: 222569 kopya/mL, CD4:267 hücre/mm³ olarak saptanmıştır. Antiretroviral tedavi olarak tenofovir dipivoksil/emtrisitabin/dolutegravir almakta olan hastaya, olası toksoplazma enfeksiyonu için ampirik olarak trimetoprim/sülfametoksazol 800/160 mg başlanmıştır. Hastaya beyin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) planlanmış, MRG "Sol parieto-okspital derin beyaz cevherde ve pons sol yarısında erken dönem santral sinir sistemi enfeksiyonu açısından anlamlı olabilecek T2 ve FLAIR ağırlıklı sekanslarda hiperintens görünümde, akut diffüzyon kısıtlanmasının eşlik etmediği parankimal alanlar" (Şekil 1a-2a) olarak raporlanmıştır. Nöroloji hekimi ile birlikte tekrar değerlendirilen hastada, ön planda progresif multifokal lökoensefalopati (PML) düşünülmekle birlikte kontrastlanma paterninin atipik olması nedeniyle lomber ponksiyon (LP) planlanmıştır. Tarafımızca yapılan LP'de beyin omurilik sıvısı (BOS) hücre sayımında 5/mm³ lökosit saptanmıştır. BOS biyokimyasında glukoz 65 mg/dL (Eş zamanlı kan şekeri 104 mg/dL), protein 36 mg/dL, LDH 15 U/L bulunmuştur. BOS kültürlerinde (bakteriyolojik, mikolojik, mikobakteriyolojik) üreme saptanmamıştır. BOS'ta VDRL negatif, menenjit ensefalit paneli (HSV1 DNA, HSV2 DNA, VZV DNA, HHV6 DNA, CMV DNA, *H.influenzae*, *N.meningitidis*, *S.pneumoniae-S.agalactiae*, *E.coli* K1, Enterovirüs RNA, *C.neoformans/gattii*) negatif olarak sonuçlanmıştır. BOS'ta PZR ile Toksoplazma DNA negatif bulunmuştur. BOS JC virüs <13, 'çok zayıf reaksiyon klinik değerlendirme önerilir' şeklinde sonuçlanmıştır. Hasta bu dönemde psikiyatri konsültasyonu ile değerlendirilmiş, depresif duygu durum saptanması üzerine anti-depresan tedavi başlanmıştır. Bu bulguları ile PML dışlanamayan hasta 1-3 ay aralıklarla MRG ile kontrol önerilerek taburcu edilmiştir.



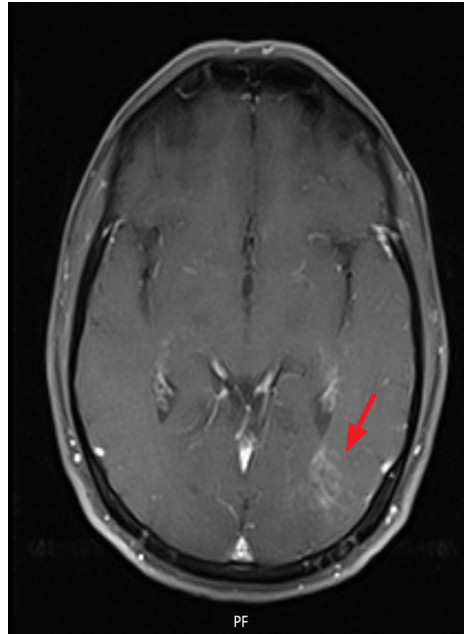
Şekil 1a. İlk yapılan MRG.



Şekil 1b. 15 gün sonra yapılan 2. MRG.



Şekil 2a. İlk yapılan MRG.



Şekil 2b. 15 gün sonra yapılan 2. MRG.

Hasta on beş gün sonra dizartri ve bulanık görme-
de progresyon ve sol kol ve bacakta istemsiz hareket
şikayetleri ile tekrar başvurmuştur. Beyin MRG tek-
rarlanmıştır. İlk görüntülemeden yaklaşık bir ay sonra
elde olunan kraniyal MRG tetkikinde “Sol serebellar
hemisfer, pons sol yarısı ve sol parieto-okspital derin
beyaz cevherde takipte belirginleşen ve enfeksiyöz

değişiklikler ile uyumlu olduğu patolojik T2- FLAIR
sinyal artışı ile postkontrast serilerde patolojik kont-
rastlanma” (Şekil 1b-2b) izlenmiştir. Tekrar alınan bir
BOS örneğinde toksoplazma başta olmak üzere ince-
lenmiş, tüm kültürler tekrarlanmış; ancak, anlamlı bir
patoloji saptanmamıştır. Klinik progresyon saptanan
ve henüz antiretroviral tedavisi yeni başlanan hasta-

nın, fırsatçı enfeksiyonlara yönelik olarak tedavisi trimetoprim/sülfametoksazol 800/160 mg 3x2 tablet, lipozomal amfoterisin B 3 mg/kg olarak düzenlenmiştir. Ancak böbrek fonksiyon testleri bozulan ve hipopotasemi gelişen hastada ampirik olarak olası kriptokok enfeksiyonu için başlanan amfoterisin B tedavisi durdurulmuştur. Medikal tedaviden fayda görmeyen hastanın dizatri ve patolojik ekstremite hareketlerinde progresyon gözlenmiştir. Bu nedenle nöroradyoloji konseyinde değerlendirilerek beyin biyopsisi planlanmıştır. Beyin biyopsi patolojisi "histolojik incelemede glial dokularda yaygın kronik inflamatuvar hücreler, histiyosit grupları ve reaktif gliozis alanları saptanmıştır, morfolojik bulgular HIV ensefalitinde görülen bulgular ile uyumlu olup, lenfoma yönünde bulgu saptanmamıştır." şeklinde raporlanmıştır.

HIV ensefaliti olarak değerlendirilen hasta anti-retroviral tedavi ile takibe alınmıştır. Aylık takip edilen hastanın şikayetleri gerilemiştir. Üç ay sonra kontrol görüntüleme yapılarak mevcut hiperintens lezyonlar stabil olarak seyrederken klinik iyileşmesi olan hastanın bu lezyonları sekel olarak değerlendirilmiştir. Şu an antiretroviral tedavinin 9. ayında olan hastanın dizatri devam etmekle birlikte bir miktar iyileşme sağlanmıştır. Viral yük negatif olarak izleme devam edilmektedir.

TARTIŞMA

HIV ile enfekte bireylerin yaklaşık % 10-20'sinde nörolojik komplikasyonlar gelişmektedir⁽³⁾. Nörolojik tutulum hastalığın tüm evrelerinde gözlenebilse de genellikle ileri evre hastalıkta sıklığı artmıştır. Yüksek etkili antiretroviral tedavilerin gündeme gelmesiyle HIV'e bağlı komplikasyonlarda belirgin azalma gözlenmekte olup nörolojik komplikasyonlardaki azalma diğer HIV komplikasyonlarına nazaran daha düşük orandadır. Beklenen nörolojik komplikasyonlar ana olarak üç farklı mekanizma ile meydana gelir. Bunlar; HIV enfekte kişide gelişen fırsatçı enfeksiyonlara bağlı nörolojik komplikasyonlar, HIV'e bağlı intrakraniyal kitlesel oluşumlara sekonder nörolojik kompli-

kasyonlar ve virüsün direkt etkisine bağlı nörolojik durumlardır. HIV virüsünün direkt etkisine bağlı komplikasyonlar akut aseptik menenjit, kronik menenjit, HIV ile ilişkili ensefalopati, vasküler miyelopati, periferik nöropati ve miyopati olarak sıralanabilir.

HIV hastalarında ortaya çıkan nörolojik tutulumun hangi sebepten kaynaklandığını ortaya çıkarmak uygun tedaviyi verebilmenin ön şartıdır. Rutin laboratuvar inceleme ve fizik muayene çoğunlukla hekime net bir fikir vermez. SSS'nde patoloji tespit edilen hastaların ayırıcı tanısında en önemli hususlardan biri hastanın immün durumudur. CD4 hücre sayısı >500/mm³ olan hastalarda benign- malign tümörler ve metastazlar, CD4 sayısı 200-500/mm³ seviyesindeki hastalarda HIV ilişkili kognitif ve motor bozukluklar ön planda düşünülür. SSS kitleleri CD4 sayısı 200 mm³ hastalarda daha sık gözlenmekte olup en olası tanılar arasında fırsatçı enfeksiyonlar ve primer SSS lenfoması gibi AIDS ilişkili tümörler öne çıkmaktadır⁽⁴⁾ Hastamızda başvuru sırasında CD4 sayısı 267/mm³ olup HIV ilişkili primer nörolojik tutulumlar ve fırsatçı enfeksiyonlar ön planda sebep olabilecek patolojiler olarak düşünülmüştür. MRG'de SSS enfeksiyonu şüphesi raporlanan hastanın BOS incelemelerinde ve serolojik tetkiklerinde sebep olabilecek patojen bulunmamıştır. Her ne kadar spesifik patojen saptanmasa da HIV hastalarında SSS tutulumu yapabilen en sık iki fırsatçı enfeksiyon ajanı *Toxoplasma gondii* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı uygun ampirik tedavi antiretroviral tedaviyle birlikte başlanmıştır. Böbrek fonksiyon testlerinde bozulmaya bağlı tedaviye devam edilemeyen hastanın kliniğinde ve MRG'de progresyon olması sebebiyle SSS lenfoması olası ayırıcı tanı için beyin biyopsisi kararı alınmıştır. Yapılan biyopsi sonucu HIV ensefalitiyle uyumlu gelmesi üzerine hasta antiretroviral tedaviyle takip edilmiştir.

HIV ilişkili ensefalopati AIDS tanımlayıcı hastalıklar arasında yer alır. Genellikle CD4 hücre sayısı düşük hastalarda gözlenir. Bu hastalığa HIV ilişkili nörokognitif hastalık ya da AIDS demans kompleksi de denmektedir. Klinik özellikleri bilişsel, davranışsal ve motor bozukluklar olarak üç ana kategoriye ayrılır.

İlk olarak hafızada zorluk, düşüncede yavaşlama ve konsantrasyon problemi olarak başlar. Bir süre sonra sosyal çekilme ve ilgi kaybı gelişir; bu durum depresyonla karışabilir. Sonrasında denge kaybı, kontrolsüz ekstremiteler hareketleri gibi motor fonksiyonları etkileyen semptomlar başlar. Bizim hastamızda da kontrolsüz ekstremiteler hareketleri gözlenmiştir. Hasta psikiyatri tarafından değerlendirilmiş ve depresyon tanısı almıştır. Ancak, mevcut bilgiler ışığında klinik tablonun nörokognitif bozukluğa bağlı olabileceği de düşünülmüştür.

Patolojik olarak HIV ensefalitinin tipik bulgusu ak madde ve subkortikal gri maddenin tutulmasıdır (% 20-90). Atrofi özellikle frontotemporal bölgede belirgindir. Kortikal nöron kaybı % 18-50 hastada vardır, subkortikal nöron kaybı (substantia nigra) ise % 25 vakada saptanmıştır. Virüs, enfekte lenfositler ve monositler aracılığıyla beyne ulaşır. Beyinde perivasküler mikrogliya ve lenfositlerde çoğalır. Nöron, astrosit ve oligodentrositler çoğunlukla virüsün öncelikli hedefi olmamakla birlikte beyindeki yaygın patolojik hasar, indirekt olarak hücresel cevap sonucunda üretilen kemokinler, proinflamatuvar sitokinler, osteopontin ve diğer nörotoksik faktörler yoluyla oluşur. Tanı için beyin biyopsisi altın standarttır. Patolojik incelemelerde dissemine lenfositik infiltrasyon makrofaj ve multinükleer dev hücrelerin infiltrasyonu, hemisferik beyaz cevherde bilateral yaygın miyelin kaybı gözlenir. Hastalarda viral ürün miktarlarıyla (gp120 ve gp41) histopatolojik değişikliklerin yoğunluğu arasında korelasyon gözlenebilir. Yine histopatolojide gözlenen makrofaj aktivasyonunun şiddetli olmasının klinik görünümünde şiddetli olmasıyla ilişkili olduğunu öne süren yayınlar mevcuttur⁽⁴⁾.

Sonuç olarak nörolojik semptomlarla başvuran HIV enfekte bireylerde ayırıcı tanı geniş bir yelpazede ele alınmalı, ayırıcı tanının netleştirilemediği ve teda-

vi yanıtı alınmayan vakalarda gerekirse beyin biyopsisi gibi oldukça invaziv tanı yöntemlerine başvurulmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Altıntaş A, Benbir G. HIV enfeksiyonunda nörolojik tutulum. *Turkiye Klin. J Int Med Sci.* 2007;3(28):31-40.
2. Anon. HIV/AIDS surveillance in Europe. (2019).
3. Çınar SM, Hız F, Eyiipgil T, Aykal S. HIV enfeksiyonuna bağlı serebral komplikasyonlu iki olgu. *Türk Serebrovasküler Hast Derg.* 2009;15(2):57-60.
4. Eggers C, Arendt G, Hahn K, et al. HIV-1-associated neurocognitive disorder: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Neurol.* 2017;264(8):1715-27. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28567537> [Accessed May 12, 2020]. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8503-2>
5. Kranick SM, Nath A. Neurologic complications of HIV-1 infection and its treatment in the era of antiretroviral therapy. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2012;18(6 Infectious Disease):1319-37. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000423849.24900.ec>
6. Maschke M, Kastrup O, Esser S, Ross B, Hengge U, Hufnagel A. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69(3):376-80. <https://doi.org/10.1136/jnnp.69.3.376>
7. Shaw GM, Harper ME, Hahn BH, et al. HTLV-III infection in brains of children and adults with AIDS encephalopathy. *Science.* 1985;227(4683):177-82. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2981429> [Accessed May 12, 2020]. <https://doi.org/10.1126/science.2981429>