

HIV POZİTİF BEŞ OLGUDA SEREBRAL TOKSOPLAZMOZİSİN RENKLİ KLİNİĞİ: PANDORA’NIN KUTUSUNDAN ÇIKANLAR

THE COLORFUL CLINICAL SPECTRUM OF CEREBRAL TOXOPLASMOSIS IN FIVE HIV POSITIVE CASES: WHAT COMES OUT OF PANDORA’S BOX?

Ash KURNE*, **Gülşen ÖZKAYA****, **Kader KARLIOĞUZ*****

Ali SHORBAGI****, **Şemsettin USTAÇELEBİ*******

Rana KARABUDAK*, **Serhat ÜNAL****

ÖZET: İnsan immün yetmezlik virusu (HIV) ile enfekte olan ve kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) tanısı ile izlenen hastalarda, en sık fokal intrakraniyal lezyon nedeni *Toxoplasma gondii*’dir. *T.gondii* ensefaliti, kolay ve etkin biçimde tedavi edilebilen ve sonuçları yüz güldürücü olan bir hastalıktır. *T.gondii* santral sinir sisteminin herhangi bir yerinde fokal enfeksiyon odağı oluşturma potansiyeli taşıdığından, tutulan yere göre klinik tablo çok renkli olabilir. Bu raporda, beş HIV/AIDS olgusunda *T.gondii* ensefalitine bağlı olarak gelişen beş farklı klinik tablo sunulmaktadır. İnfeksiyon Hastalıkları Ünitemize; 35 yaşında erkek hasta deliryum, 49 yaşında erkek hasta fokal distoni, 32 yaşında kadın hasta fasiyal paralizi ve monoparezi, 53 yaşında erkek hasta Wernicke afazisi ve 32 yaşında erkek hasta ise epilepsi ile başvurmuştur. Hastalara serebral toksoplazmozis tanısı klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleriyle konulmuştur. Sırasıyla; trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) ve haloperidol, sadece TMP-SMZ, klindamisin ve daraprim, TMP-SMZ ve levotirasetam, TMP-SMZ ve fenitoin ile tedavi edilen hastaların nörolojik ve radyolojik bulgularında düzelme saptanmıştır. Sonuç olarak, fokal nörolojik komplikasyonlarla başvuran HIV/AIDS hastalarında aksi ispat edilinceye dek *T.gondii*’ye bağlı santral sinir sistemi enfeksiyonunun düşünülmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: HIV, AIDS, *Toxoplasma gondii*, ensefalit.

ABSTRACT: In patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection and acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), the most common cause of focal intracranial lesion is *Toxoplasma gondii* infection. *T. gondii* encephalitis is an easily and effectively treatable disease, with promising outcomes. *T.gondii* has the

* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara.

** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

*** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

**** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara.

***** Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

potential to form a focal infection niche anywhere in the central nervous system, thus allowing for a colorful clinical picture. In this report, we attempted to present five HIV/AIDS cases with central nervous system toxoplasmosis demonstrating five different neurological presentations. The ages, gender and clinical findings of the patients who were admitted to our Infectious Diseases Clinics were as follows; 35 years old male patient with delirium, 49 years old male patient with focal dystonia, 32 years old female patient with facial paralysis and monoparesis, 53 years old male patient with Wernicke syndrome, 32 years old male patient with epilepsy. Cerebral toxoplasmosis were diagnosed by clinical findings and imaging techniques. The patients were treated with trimetoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMZ) and haloperidol, only TMP-SMZ, clindamycin and daraprim, TMP-SMZ and levotiracetam, TMP-SMZ and phenytoin, respectively, with recovery in neurological and radiological symptoms. In conclusion, until proven otherwise, HIV/AIDS patients presenting with focal neurological complaints should be accepted as having central nervous system toxoplasmosis.

Key words: HIV, AIDS, Toxoplasma gondii, encephalitis.

G İ R İ Ő

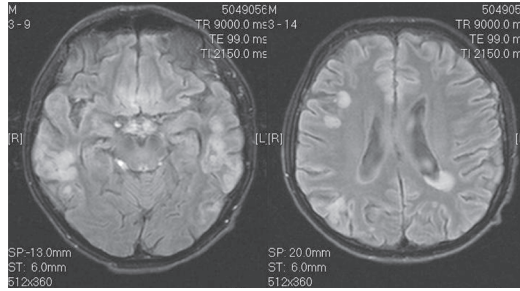
İlk kez 1981 yılında AIDS'in ve bundan iki yıl sonra da etkenin HIV olarak tanımlanmasından itibaren, tüm dünyada HIV/AIDS olgularının sayısında kontrol altına alınamayan bir artış olduğu bilinmektedir. 2004 yılında, bu sayı tarihinin en yüksek rakamlarına ulaşmıştır; Őu anda dünyada 39.4 milyon kişi HIV ile enfektedir¹. HIV/AIDS hastalarının yaklaşık olarak %10'u ilk kez nörolojik yakınmalarla doktora başvurmakta, %30-50'sinde de yaşamları boyunca çeşitli nörolojik komplikasyonlar gelişmektedir². Bu hasta grubunda, en sık fokal intrakraniyal lezyon nedeni olan *Toxoplasma gondii*, hem diğer fokal santral sinir sistemi tutulumu yapan nedenlere kıyasla daha kolay tedavi edilebilir olması, hem de tutulum alanının fonksiyonel özellikleri nedeniyle renkli klinik tablolar yaratabilme potansiyeli taşıması nedeniyle çok önemlidir³.

Bu raporda, serebral/serebellar *T.gondii* enfeksiyonu sonucunda ortaya çıkan beş farklı klinik tablo tanımlanmaktadır. Olgular sırasıyla deliryum, fokal distoni, fasiyal paralizisi ve monoparezi, Wernicke afazisi ve epilepsi ile başvurmuşlardır.

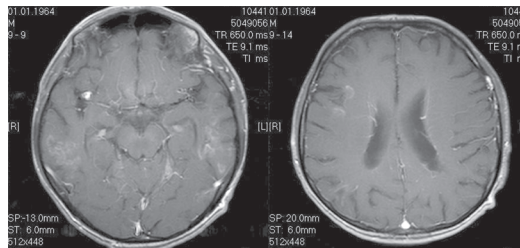
OLGU 1

Otuzbeř yaşındaki, erkek, sağ elini kullanan, heteroseksüel hasta ilk kez Mayıs 1999'da HIV pozitifliği tanısı aldı. Hastanın hikayesinden çoklu kereler korunmasız cinsel temasta bulunduğu öğrenildi. Tanı anındaki CD4+ T hücre sayısı 199 hücre/ μ l ve serum HIV yükü 4.150.000 kopya/ml olan hastaya proteaz inhibitörü (PI) temelli rejim başlandı. Tedavi uyumsuzluğu olan hasta 1 Aralık 2004'te genel durumunda bozulma, yakın çevresini tanıyamama, dengesizlik ve spontan düşme atakları nedeniyle İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'ne yakınları tarafından getirildi. Yapılan nörolojik muayenede, zaman oryantasyonunun bozuk, dikkatin dağınık ve konuşmanın dizartrik olduğu saptandı. Sađda serebellar testlerde bozulma ve Romberg testinde pozitiflik mevcuttu. Yürüyüş ataksik ve

geniş tabanlı idi. Hastada perseküsyon sanrıları ve dokunma varsanıları mevcuttu. Hastanede yattığı ilk günlerde yardımcı sağlık personelinin ve eşinin kendisini zehirlenmeye ve verdikleri ilaçlarla kendisini öldürmeye çalıştıklarına inanıyordu. İlaçlarını 3 aydır hiç kullanmadığı öğrenilen ve bu sırada CD4+ T hücre sayısı 15 hücre/ μ l ve serum HIV yükü 88.400 kopya/ml olan hastada acilen çekilen kraniyal manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG), çok sayıda kortikomedüller ve periventriküler yerleşimli, halkasal ya da nodüler kontrastlanan, ödemli lezyon saptandı (Resim 1A ve 1B). Ayrıca sağ orta serebral arter (OSA) birinci ve ikinci segmentlerinde vaskülopatiye uyumlu ince kalibrasyonda akım, kontür düzensizliği ve bilateral OSA'da anevrizmatik dilatasyonlar (Resim 1B ve 2B) saptandı. *T.gondii* serolojisine yönelik tetkiklerde hem IgM hem de IgG pozitif. Hastaya bu klinik ve radyolojik bulgularla reaktivasyona bağlı serebral toksoplazmozis tanısı kondu ve empirik olarak trimetoprim-sülfametoksazol (TMP-SMZ) tedavisi ve deliryum tablosu nedeniyle haloperidol başlanmasına karar verildi. Tedavinin beşinci gününde paranoid sanrılarda gerileme, yedinci gününde de zaman-yer-kişi oryantasyonunda düzelme izlendi. TMP-SMZ tedavisinin 14. gününde çekilen kontrol MRG'de bazı lezyonlarda tam düzelme, diğerlerinde küçülme ve eşlik eden ödemde de azalma saptandı (Resim 2A ve 2B). Klinik ve radyolojik bulgularda düzelmenin saptanması, hastada santral sinir sistemi toksoplazmozisi tanısını doğruladı ve hasta oral TMP-SMZ ile taburcu edildi.

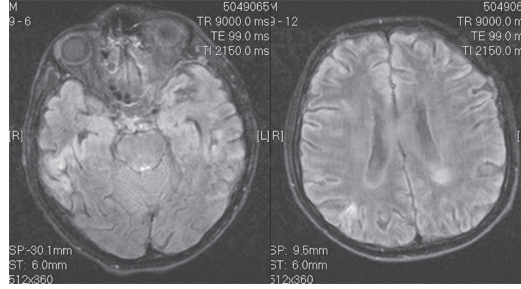


(A)

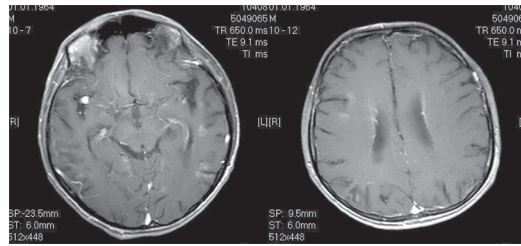


(B)

Resim 1: (A) Aksiyel FLAIR (TR/TE/TI; 9000/99/2150 ms) görüntülerde kortikomedüller ve periventriküler çok sayıda hiperintens, nodüler lezyon izleniyor. (B) Bu lezyonlar kontrast sonrası T1A spin-eko (SE) (TR/TE; 650/9.2 ms) görüntülerde çevresel ve nodüler kontrast tutuyor.



(A)

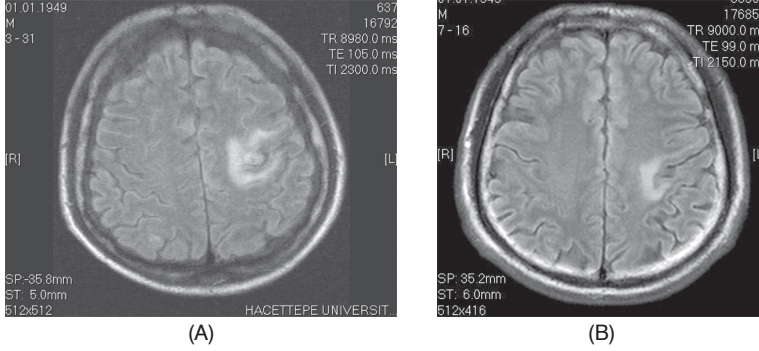


(B)

Resim 2: Tedavi sonrası 14. gün kontrol incelemesinde Resim 1 ile aynı düzeylerden geçen FLAIR (A) ve kontrastlı T1A SE (B) görüntülerde lezyonlarda kısmi düzelme ve kontrastlanmasında azalma izleniyor.

OLGU 2

Kırkdokuz yaşındaki, erkek, sağ elini kullanan, heteroseksüel hasta, çoklu korunmasız cinsel temas sonrası 1998 yılında HIV pozitifliği tanısı almıştı. İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'ne tanidan 6 ay sonra başvuran ve CD4+ T hücre sayısı 313 hücre/ μ l ve serum HIV yükü 7.260.000 kopya/ml olan hastaya Pİ temelli rejim başlandı. İlaçlarını düzenli kullanmayan ve düzensiz olarak kontrole gelen hasta Mayıs 2002'de İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'ne yaklaşık dört aydır devam eden sağ el parmaklarından başlayarak haftalar içinde tüm kola yayılan kuvvetsizlik ve ağrı yakınması ile başvurdu. Yapılan nörolojik muayenede sağ üst ekstremitede orta düzeyde kuvvet kaybı saptandı. Ayrıca hastanın sağ üst ekstremitesinde distonik postür gözlemlendi. Bu sırada bakılan CD4+ T hücre sayısının 172 hücre/ μ l ve serum HIV yükünün 99 kopya/ml olduğu belirlendi. MRG'de periferik kontrast tutulumu olan sağ parietal kortikal lezyon, sol presentral girusta kortikal-subkortikal ödemli lezyon görüldü (Resim 3A). Talamusta kontrastlanmayan ve ödem içermeyen iki adet lezyon ile solda lentiform nükleusun arka kısmında ve sağ frontal bölgede subkortikal yerleşimli sinyal artışı saptandı. Serolojik tetkiklerdeki anti-toksoplazma IgG pozitifliği (IgM negatifti) ve radyolojik görüntülemedeki toksoplazmozisle uyumlu bulgularla hastaya TMP-SMZ tedavisi başlandı. Tedavi altında, hastanın sağ kolundaki distonik postürde kısmi gerileme oldu. Tedavinin 20. gününde çekilen izlem MRG'de lezyonlarda kısmi gerileme (Resim 3B) olduğu gözlemlendi.



Resim 3: Aksiyel FLAIR (A) görüntüde izlenen sol presantral girus yerleşimli kortikal-subkortikal ekspansil lezyonun görülmesi üzerine başlanan TMP-SMZ tedavisinin 20. gününde gerçekleştirilen incelemede lezyon yerinde doku kaybı olduğu görülmektedir (B).

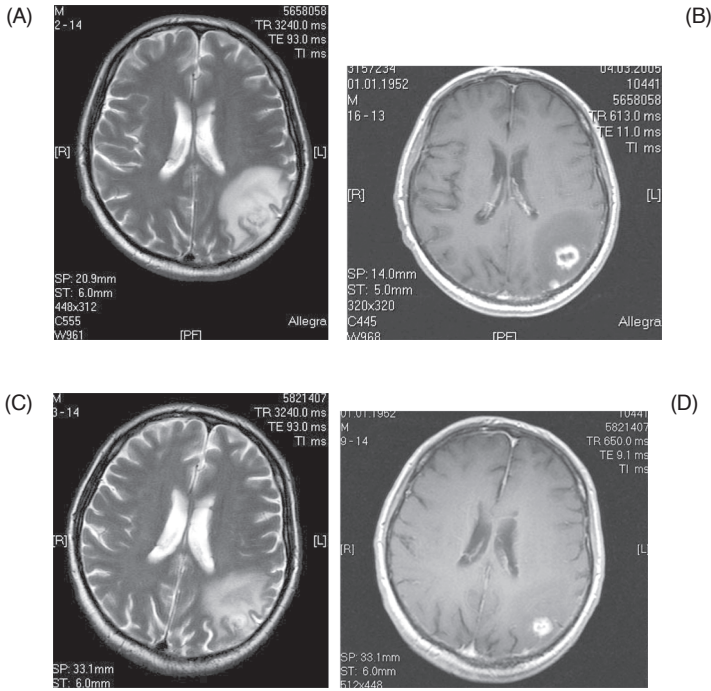
OLGU 3

Otuz iki yaşındaki, sağ elini kullanan, heteroseksüel kadın hastaya, 1987 yılında ikinci gebeliği sırasında hemofili hastalığı tanısı konmuş ve hastaya doğum sırasında kan ve Faktör 8 transfüzyonu yapılmıştı. Faktör 8 konsantreleri içinde HIV'in de bulunabileceğini yazılı basından öğrenen hasta kendi isteğiyle HIV ELISA testi yaptırmış ve sonuç pozitif gelmişti. Fakat tedavi amacı ile herhangi bir sağlık merkezine başvurmamış ve ilk kez 1989 yılında genel durum bozukluğu, ateş ve konuşma zorluğu nedeni ile başvurduğu Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'nde yapılan nörolojik muayenesinde sağ santral fasiyal paralizi, sağ üst ekstremitede monoparezi ve derin tendon reflekslerinde artış saptandı. Hikayesinden HIV pozitif olduğu öğrenilen hastanın bu sırada bakılan CD4+ T hücre sayısı 7 hücre/ μ l idi. Acilen çekilen kraniyal bilgisayarlı tomografi (BT)'de serebral parankimde yer kaplayan ve kontrast tutan lezyon izlendi. Evinde kedi beslediği öğrenilen hastanın yapılan serolojik tetkiklerinde hem anti-toksoplasma IgM, hem de IgG negatif olarak saptandı. Primer serebral toksoplazmozis ön tanısı ile klindamisin ve daraprimden oluşan tedavi başlandı. Tedavinin üçüncü gününde hastanın nörolojik bulgularında tama yakın düzelme, 14. gününde çekilen kraniyal BT'de lezyonlarda belirgin küçülme izlendi. Antiretroviral tedavi kullanmayı reddeden hasta, klindamisin ve daraprimle taburcu edildi.

OLGU 4

Elliüç yaşında, sağ elini kullanan, bilingüel, 13 yıldır Romanya'da yaşamakta olan erkek hasta, 2001 yılında, eşinin HIV ile enfekte olduğunu saptanması üzerine HIV ELISA testi yaptırmış ve sonucun pozitif olduğunu öğrenmişti. Korunmasız, çoklu cinsel temas öyküsü olan hasta ilk kez Şubat 2005'te ünitemize başvurdu. CD4+ T hücre sayısı 71 hücre/ μ l ve serum HIV yükü 75.000 kopya/ml olarak saptanan hastaya Pİ temelli rejim ve *Pneumocystis jiroveci* primer profilaksisine yönelik olarak TMP-SMZ tedavileri başlandı. Hasta iki hafta sonra yakınları tarafından, bir

gün önce gelişen ani konuşma bozukluğu nedeniyle ünitemize getirildi. Hastanın önerilmiş olan HAART ve TMP-SMZ tedavilerini henüz kullanmaya başlamamış olduğu öğrenildi. Konuşma bozukluğu öncelikle anadili Türkçe'de başlamış, birkaç saat sonra Romencesi de bozulmuştu. Enfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne yatırılan hastanın nörolojik muayenesinde her iki dile ait kelime dağarcığında azalma, isimlendirme, tekrarlama, anlama ve yazma yetilerinde de bozulma saptandı. Bu bulgularla hastaya Wernicke afazisi tanısı kondu. Afazi bulgularının dalgalanma gösterdiğinin gözlenmesi üzerine çekilen EEG'de periyodik lateralize epileptiform deşarjlar saptandı. Kraniyal MRG'de sol parietal çevresinde yoğun ödem bulunan irregüler ve çevresel boyanan kortikal lezyon ile hemen komşuluğunda nodüler daha küçük bir lezyon ve sol talamus yerleşimli bir diğer lezyon izlendi (Resim 4A ve 4B). Anti-toksoplasma IgG pozitif, IgM negatif olan hastaya reaktivasyona bağlı serebral toksoplazmozis tanısına yönelik olarak TMP-SMZ, klinik ve EEG bulgularına yönelik olarak da levotirasetam isimli antiepileptik ajan başlandı. Tedavinin üçüncü gününün sonunda hastanın kelime dağarcığı genişledi, anlama, isimlendirme ve yazma yetileri progresif olarak düzeldi. Tedavinin 18. gününde çekilen kontrol MRG'de lezyonların kitle ve ödem etkisinde azalma izlenirken (Resim 4C ve 4D) sol talamus yerleşimli lezyonun kaybolduğu saptandı.



Resim 4: Aksiyel T2A turbo spin eko (TSE) (TR/TE; 3240/90 ms) (A) ve kontrastlı T1A SE (B) incelemede sol pariyetal periferik irregüler ve çevresel boyanan ve yoğun ödemin eşlik ettiği bir lezyon ve hemen komşuluğunda nodüler, daha küçük bir lezyon görülüyor. Tedavinin 18. gününde elde edilen görüntülemesinde ödem ve sol pariyetal lezyon boyutunda gerileme ve arkadaki nodülde belirgin iyileşme izleniyor (C,D).

OLGU 5

Otuziki yaşında, sağ elini kullanan, heteroseksüel, çoklu korunmasız cinsel temas öyküsü olan erkek hasta, ağzında çıkan ve iyileşmeyen monilyazis nedeniyle Enfeksiyon Hastalıkları Ünitesi'ne başvurdu. HIV ELISA ve Western blot analizi sonucu pozitif gelen hastanın bakılan CD4+ T hücre sayısı 466 hücre/ μ l, serum HIV yükü ise 80.600 kopya/ml idi. Hastaya Pİ temelli rejim başlandı. Ancak ilaçlarını düzenli kullanmayan hasta, tanıdan 3 yıl sonra, yakınları tarafından, bir gece önce ortaya çıkan, kısa süreli bilinç kaybı ve idrar kaçırmanın eşlik ettiği, kol ve bacaklarda kasılma şikayetleriyle getirildi. Bu sırada bakılan CD4+ T hücre sayısı 144 hücre/ μ l idi. Yapılan nörolojik muayenesi normaldi. EEG'de yaygın yavaşlama görüldü. MRG'de sağ frontal kortikomedüller bileşke alanında çevrelerinde ödem barındıran 2 adet, sınırları belirgin lezyon izlendi. Her iki lezyonun da kontrast tuttuğu izlenmekte idi. Anti-toksoplasma IgG pozitif, IgM negatif gelen hastaya, reaktivasyona bağlı serebral toksoplazmozis tanısıyla TMP-SMZ ve grand-mal nöbete yönelik olarak da fenitoin tedavisi başlandı. Tedavinin 14. gününde radyolojik olarak lezyon boyutlarında küçülme izlendi.

TARTIŞMA

İmmünokompetan bireylerde genellikle asemptomatik seyretme eğiliminde olan *T.gondii* enfeksiyonu, immünokompromize hastalarda tedavi edilmediğinde yüksek morbidite ve mortaliteye neden olabilir³. *T.gondii* enfeksiyonu, HIV/AIDS olgularının artışı ile birlikte önem kazanmıştır. Bu olgularda *T.gondii* enfeksiyonu genellikle, hücrel immünitenin baskılanmasına bağlı olarak bradizoitlerin tekrar takizoitlere dönüşmesi, yani reaktivasyon sonucu gelişir⁴. Bu raporda sunulan olgularda da, biri hariç tümünde *T.gondii* enfeksiyonu reaktivasyon sonucu gelişmiştir.

T.gondii, santral sinir sistemindeki vasküler yapıları tutarak vaskülit ve buna ikincil nekroz alanlarına neden olur ve sonuçta içinde ve çevresinde hem takizoit hem de bradizoitleri barındıran beyin abseleri gelişir⁵. Beyin absesinin en iç katmanı avaskülerdir ve bu bölgeyi belirgin inflamatuvar infiltratlar ve perivasküler yerleşimli lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlar çevreler. Takizoitlerin çoğu nekrotik alanların kenarlarında bulunur. En dış katman *T.gondii* doku kistlerinden oluşur. Abse çevresindeki bölgede ödem, vaskülit, hemoraji ve serebral infarkt alanları saptanır. *T.gondii* ensefalitinin en temel bulguları arterit, perivasküler ödem ve astrositozudur. Hastaların immünokompromize olmaları nedeniyle, serolojik test sonuçlarının negatif olması, tanıyı dışlamaz. Bu nedenle tanıda klinik tablo, görüntüleme yöntemleri ve tedaviye yanıt önem taşır⁶. Kraniyal MRG'de tipik olarak çok sayıda halkasal-nodüler kontrastlanma gösteren, kortikomedüller bölgede yerleşme eğilimi gösteren lezyonlar saptanır^{7,8}. Özellikle CD4+ T hücre sayısı 100/ μ l'nin altında olan HIV/AIDS hastalarında, en sık intrakraniyal kitle lezyonu nedeni *T.gondii* olduğu için, bu hastalara empirik olarak toksoplazmaya yönelik tedavi başlanmalı ve tedavinin 14-21. gününde kontrol MRG ile lezyonlarda gerileme olduğu gösterilmelidir⁹. Tedavide ilk tercih pirimetamin ve sülfadiazin kombinasyonu veya tek başına TMP-SMZ olmalıdır.

Renkli nörolojik ve radyolojik tablolarla karşımıza çıkabilen santral sinir sistemi toksoplasmozisi, fokal serebral kitle lezyonu saptanan HIV/AIDS hastalarında ayırıcı tanıda ilk sırada düşünülmesi gereken, uygun tedavi edilmediğinde letal olma potansiyeli yüksek, buna karşılık tedavisi kolay ve yüz güldürücü olan bir paraziter hastalıktır. Bu raporda farklı özellikler taşıyan olgular özetlenerek, *T.gondii*'nin ne kadar geniş ve renkli bir klinik tablo yelpazesine sahip olabileceği vurgulanmıştır.

KAYNAKLAR

1. UNAIDS/WHO AIDS Epidemic Update. December 2004. Joint Nation United Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization, 2004. www.unaids.org
2. Özkaya G, Çetinkaya Y: HIV and neurological complications (Turkish). HIV-AIDS Derg 2000; 3: 85-99.
3. Nissapatorn V, Lee C, Quek KF, Leong CL, Mahmud R, Abdullah KA: Toxoplasmosis in HIV/AIDS patients: a current situation. Jpn J Infect Dis 2004; 57: 160-5.
4. Hill D, Dubey JP: *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. Clin Microbiol Infect 2002; 8: 634-40.
5. Sukthana Y, Chintana T, Lekkla A: *Toxoplasma gondii* antibody in HIV-infected persons. J Med Assoc Thai 2000; 83: 681-4.
6. Nebuloni M, Pellegrinelli A, Ferri A, et al: Etiology of microglial nodules in brains of patients with acquired immunodeficiency syndrome. J Neurovirol 2000; 6: 46-50.
7. Provenzale JM, Jenkins RJ. Brain and spine imaging findings in AIDS patients. Radiol Clin North Am 1997; 35: 1127-66.
8. Kornbluth CM, Destian S: Imaging of rickettsial, spirochetal, and parasitic infections. Neuroimag Clin of North Am 2000; 10: 375-90.
9. Skiest DJ: Focal neurological disease in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2002; 34: 103-15.