

CMV VE HIV

Dr. Öğr. Üyesi Adem Köse

İnönü üniversitesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

HIV KAMPI - 2020

CMV

- Sitomegalovirüs (CMV) herpes virüs ailesinden çift sarmallı DNA virüsü
- İmmünokompetan bireylerde nadir görülmekle birlikte, solid organ nakli alıcıları, hematopoetik hücre nakli alıcıları ve HIV ile enfekte hastalar gibi immün sistemi baskılanmış hastalar için önemli bir patojen

Klinik görünümler

- İmmünsuprese hastalarda CMV' ye bağlı klinik hastalık aralığı geniş
 - Hepatit
 - Pnömoni
 - Retinit
 - Ensefalit
 - Özofajit
 - Kolit

CMV Tanımları

- **CMV enfeksiyonu**, semptom veya belirtilerden bağımsız olarak herhangi bir vücut sıvısında veya doku örneğinde virüs izolasyonu veya viral proteinlerin veya nükleik asidin tespiti.
- **CMV hastalığı** ise atfedilebilir semptomlar veya belirtiler (örneğin ateş, kırgınlık, lökopeni, nötropeni, atipik lenfositoz, trombositopeni) gösteren CMV enfeksiyonu.

Epidemiyoloji

- İleri düzeyde immünsüpresyonu olan HIV-infekte bireylerde (CD4 < 50 hücre/mm³) disemine veya lokalize hastalık.
 - Çoğunlukla önceden CMV ile enfekte bireylerde hastalık.
 - Latent enfeksiyon reaktivasyonu.
 - Yeni bir suşla re-enfeksiyon şeklinde.
-
- Hastaların çoğu daha önce CMV ile enfekte olan seropozitif kişilerdir.

CMV End-organ Hastalığı İçin Risk Faktörleri

- Önceki fırsatçı enfeksiyonlar
- Yüksek düzeyde CMV viremisi
- Yüksek HIV RNA düzeyleri (>100 000 kopya/ml)

Klinik varyasyonlar

1 - Retinit

- HIV-infekte bireylerde retinit en sık görülen end-organ tutulumu
- Hastaların 2/3'ünde tek taraflı tutulum olarak başlar, ancak tedavi verilmezse çoğunlukla bilateral

Risk faktörleri

- CMV viremisi
- CD4 < 50 mm³ olması
- kortikosteroid kullanımı

Bulgular

- Bulanık görme, yüzen cisimler, ışık çakmaları, santral görme kaybı ve skotom görülebilir.
- **Karakteristik oftalmolojik görünüm;** vitreusun inflamasyonu ile beraber, intraretinal kanama ve kabarık, sarı-beyaz retina lezyonlar
- Tam kat nekrotizan retinit yapar
- Retina dekolmanı gelişirse körlük meydana gelir
- IRIS gelişirse ön üveit, vitritis ve maküler ödem gelişir

Bulgular

- Potent antiretroviral tedavi öncesi dönemde AIDS evresindeki hastaların yüzde %30'u CMV retiniti geçirmekte idi
- ART kullanımıyla birlikte CMV'ye bağlı end-organ hastalık insidansı >%95 azaldı

Relaps

- ART veya CMV spesifik tedavi verilmediđi takdirde 10-21 gün içerisinde mutlaka ilerler
- Bazen, CD4 hücre sayısında iyileşme olan ve viral supresyonu olan hastalarda relaps görülebilir
- Relaps genellikle tedavinin ilk 3 ayında ortaya çıkar

Relaps nedenleri

- IRIS
 - İlacın retinaya ve vitreusa geçmesini engellemesi
 - Tedaviye zayıf yanıt
 - Tedaviye gelişen direnç
-
- CMV retinitisi olanlarda aktif lezyonların rekürrensi ART öncesi döneme göre daha düşük, ancak CD4 sayısı 1000 civarında olanlarda bile retinit relapsı görülebilmekte

Klinik varyasyonlar

2 - Kolit

- **Risk faktörleri;** CD4<50 mm³ ve CMV viremisi
- Özefajit, gastrit, enterit ve kolit yapar
- AIDS'li hastalarda %5-10 oranında kolit yapar
- Sıklıkla kilo kaybı, karın ağrısı, ishal şikayetleri gözlenir
- **Hayatı tehdit edici komplikasyonlar:**
- **perforasyon** (özellikle çekumda)
- **kanama** CMV kolitinde batın BT ile kolonda kalınlaşma gösterilebilir

Bulgular

- Enterit GIS enfeksiyonlarının %4'ünü oluşturur, perforasyon nadir
- Özefajit nadir, odinofaji, bulantı ve bazen de midepigastrik veya retrosternal rahatsızlığa ve ateşe neden olabilir
- Gastrit substernal veya epigastrik ağrı ve GiS hemorajisi yapabilir
- CMV özofajiti ve gastriti büyük sığ ülserler veya erozyonlar olarak görünür

Endoskopik görünüm

- CMV kolitinin görünümü, nokta ve yüzeysel erozyonlardan, derin ülserlere ve nekrotizan kolite kadar değişebilir

Patolojik görünüm

- Mukozal inflamasyon, doku nekrozu, vasküler endotel hücre hasarı ve intranükleer ve intrasitoplazmik cisimciklerin varlığı, karakteristik sitomegalik hücreler (eozinofilik intranükleer ve sıklıkla bazofilik intrasitoplazmik inklüzyonlar içeren büyük hücreler) gözlenir.

Klinik varyasyonlar

3 – Pnömoni

- CMV'ye bağlı pnömoni oldukça nadir görülür, bronkoalveolar lavaj sıvısında tespit edilir.
- Ancak sıklıkla yandaş bir hastalıktır ve daha olası patojenlerin araştırılmasını gerektirir.
- Ateş, nefes darlığı, yaygın pulmoner infiltrasyon, hipoksemi bulguları ile çoğunlukla **PCP** ile karıştırılır.

Risk faktörleri

- CD4 sayısının düşük olması (12 hücre / mikroL'nin altında olması)
- ileri HIV enfeksiyonu
- ciddi immün yetmezliği olmasıdır.

- **Klinik ortamda, CMV ile pulmoner enfeksiyon olasılığı için muhtemel ölçütler;**
 - BAL 'da pozitif CMV DNA veya kültür varlığı,
 - BAL sitolojik incelemesinde CMV antijenlerinin veya tipik sitopatik değişikliklerin kanıtı,
 - pnömoni ve CMV ile uyumlu sitopatik etkiyi gösteren transbronşiyal veya akciğer biyopsisi.

Klinik varyasyonlar

4 - Ensefalit

- Nadir görülür, potent ART öncesi dönemde bile %2 sıklıktadır ve sıklığı potent ART ile günümüzde azalmış
- Demans, myelit, ventriküloensefalit, poliradiküloomyelopati ve periferik nöropati yapabilir
- CMV ensefalitine bağlı demansı olanlarda ateş, letarji, konfüzyon mevcut

Bulgular

- BOS'ta sıklıkla lenfositik pleositoz, düşük/normal glikoz, normal/yüksek protein seviyesi saptanır
- Ventriküloensefalitli hastalar daha akut seyreder, kraniyal sinir paralizi veya nistagmusla seyreden fokal nörolojik semptomlar, hızlı progresyonla ölüm görülebilir

Bulgular

- Kraniyal radyolojik görüntülemelerde periventriküler tutulum olması HIV'e bağlı nörolojik hastalıktan ziyade CMV ventriküloensefalitini düşündürür
- CMV poliradiküloomyelopatisi üriner retansiyon veya ilerleyici bilateral bacaklarda güçsüzlük ile seyreden Guillain-Bairre benzeri sendrom
- Haftalar içinde klinik bulgular genellikle ilerler ve bağırsak-mesane kontrolünün kaybı ve flask parapleji

IRIS

Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

- ART başlamasından sonra, CMV retinitli hastalarda semptomlar yeniden belirebilir ya da alevlenebilir
- IRIS geliştiğinde vitritis, üveit, ön kamara inflamasyonu, maküler ödem, katarakt görülebilir
- İmmün iyileşmenin önemi göz önüne alındığında, IRIS gelişse bile ART kesilmemeli
- Anti CMV tedavi dozunda değişiklik yapılmamalı, antiinflamatuvar tedavi ve 6 hf. boyunca topikal kortikosteroid verilmeli ve 4-6 hf. da bir göz basıncı ölçülmeli

Tanı

- CMV viremisi PCR, antijen assay, kültür veya hastalık yaptığı organda gösterilerek saptanabilir.
- CD4 sayıları düşük olan hastalarda herhangi bir organda hastalık olmaksızın da bu tanı yöntemlerinden biriyle pozitiflik olabilir
- CMV'ye bağlı end-organ hastalığının tanısında bu yöntemlerin düşük pozitif prediktif değerinin olmasından dolayı kullanılması önerilmemekte

Tanı

- Retinitte tanı genellikle oftalmolojik muayenede karakteristik retinal değişikliklerin saptanması ile konur, %95 pozitif prediktif değer
- CMV kolit ve özefajit tanısı genellikle endoskopik olarak mukozal ülserasyonların görülmesi ve histopatolojik incelemede intranükleer ve intrasitoplazmik inklüzyon cisimciklerinin görülmesiyle konulur

Tanı

- Kolon veya özefagus yüzeyinden fırçalanan hücrelerden veya biyopsi materyalinden CMV kültürü yapmak histopatolojik değişiklik olmadan tanı koymak için yetersizdir, çünkü düşük CD4 seviyesine sahip birçok hastada klinik hastalık olmadan pozitif kültür elde edilebilir

Tanı

- CMV pnömonisinin tanısı zordur ve tutarlı klinik ve radyolojik bulgular (diffüz pulmoner interstisyel infiltrasyon, ateş ve öksürük veya nefes darlığı), akciğer dokusunda veya sitolojide multiple CMV inklüzyon cisimlerinin tayini ve pnömoniyle ilişkili diğer sık görülen patojenlerin dışlanması gerekir.

Tanı

- Tanısı için kanda antijen saptama, kültür veya PCR ile CMV tespiti end-organ hastalığının varlığını doğrulayamadığı veya dışlayamadığı için önerilmemektedir.
- Mukozal fırçalama veya biyopsilerin pozitif CMV kültürleri tanısal değildir, çünkü CD4 sayısı düşük olan çok sayıda hastada klinik hastalık yokluğunda pozitif kültürler olabilir.
- CMV ab tanınının doğrulanmasında faydalı değildir.
- Negatif bir seroloji alternatif bir etiyolojiye yönlendirir.

Tanı

- CMV poliradikülopatisinde BOS'ta genellikle nötrofilik pleositoz (100- 200 nötrofil/mikrolitre) ve düşük glikoz, artmış protein seviyesi saptanır.
- CMV'ye bağlı nörolojik tutulumun tanısı uyumlu klinik bulgularla birlikte beyin dokusu veya BOS'ta CMV PCR'ın gösterilmesiyle konulur.
- Ayrıca negatif PCR tetkiki de CMV'ye bağlı end-organ hastalığını dışlamamaktadır.

Tanı

- CMV PCR bakılması BOS veya vitröz/aköz humor sıvısında faydalı olabilir, pozitif gelmesi yüksek olasılıkla CVM'ye bağlı end-organ hastalığını düşündürür
- Serumda CMV'ye karşı antikörlerin bakılması tanısal açıdan yararlı olmamakla birlikte; CMV İgG'nin negatif bulunması sıklıkla hastalık etkeni olmadığını gösterir

Retinit tedavisi

- Retinit sistemik tedavisinde oral valgansiklovir ilk seçenektir, 2x900 mg dozda 14-21 gün kullanılmalı
- Oral alamayan hastalarda IV gansiklovir (2x5 mg/kg) ya da foskarnet (3x60 mg/kg ya da 2x90 mg/kg) ya da sidofovir 5mg/kg haftada bir-iki hafta sonra iki haftada bir kullanılır, ancak ciddi yan etkileri mevcut
- İdame tedavide oral valgansiklovir 1x900 mg, tolere edilemiyorsa IV gansiklovir 1x5 mg/kg ya da foskarnet 1x90 mg/kg kullanılır

Retinit tedavisi

- CMV retinitinde ART cevabı ile CD4 sayısı >100 olana ve bu 3-6 ay sürdürülene kadar kronik tedavi devam ettirilmeli
- Lezyonlar en az üç ay tedavi edilirse, HIV viral yükü azalırsa ve CD4 sayısı, en az üç ay boyunca ≥ 100 hücre / microL ise tedavi kesilebilir
- Lokal tedavisinde intravitreal gansiklovir 2.5 mg/0.05 ml haftada bir (2-3 enjeksiyon şeklinde) ve foskarnet 2.4 mg /haftada iki kez 4 hafta kullanılır

Retinit tedavisi

- Bununla birlikte yeterli immunité (CD4>100 mm³) geliştiğinde tedavi kesilse bile %0,3 kiři/yıl reaktivasyon riski mevcuttur. Bu yüzden tedavi kesilse bile düzenli oftalmolojik takibe devam edilmeli

GİS tutulumu tedavisi

- Semptomatik CMV gastrointestinal hastalığı olan tüm hastalar anti-CMV tedavisi almalı
- CMV gastrointestinal hastalığı olduğundan şüphelenilen hastalarda (yani ciddi klinik semptomlar, CD4 <50 hücre / mikrol ve düşündürücü endoskopik bulgular) patoloji sonucunu beklemeden ampirik tedavi başlanmalı
- Hafif hastalık ve tolere edebilenlerde oral valgansiklovir 2x900 mg kullanılır

Pnömoni ve nörolojik hastalık tedavisi

- Pulmoner hastalıkta gansiklovir 2x5 mg/kg intravenöz verilmeli
- Şiddetli nörolojik tutulumda gansiklovir ve foskarnet, hafif hastalıkta (nöropati gibi) ise oral valgansiklovir, tolere edemeyen hastalarda sidofovir tercih edilir
- Semptomlar düzelince oral valgansiklovir CD4 > 100 mm³ olana kadar en az 6 ay boyunca verilmeli

ilaç yan etkileri

- **Gansiklovir**; nötropeni ve trombositopeni
- **Foskarnet**; serum kreatinininde (akut tübüler nekroz nedeniyle) yükselme ve ilaç infüzyonları sırasında (0,7-1,1 mg / dL düşebilen geçici serum iyonize kalsiyum) hipokalsemi
- **Sidofovir**; irreversible proksimal tübüler nekroz ile karakterli nefrotoksite
- Sidofovir eğer kreatin >1,5 mg/dl, GFR <55 ml/dak ve idrar proteini >100 mg/dl ise kontrendike

ilaç yan etkileri

- Sidofovir 5 mg/kg haftada bir/iki hafta sonrasında 5 mg/kg iki haftada bir bol hidrasyon ve probenesid ile beraber verilmeli
- Probenesid infüzyondan 2 saat önce 2 gr, infüzyondan 2 ve 8 saat sonra 1 gr tb şeklinde verilir
- Sidofovir ile ilgili diğer advers olaylar arasında nötropeni, periferik nöropati ve alopesi

HIV-Enfekte Bireylerde Diğer Fırsatçı Enfeksiyonlar

- Tüberküloz
- Sifiliz
- HBV
- HCV
- MAC (Mycobacterium avium complex) enfeksiyonu
- PCP (Pneumocystis jirovecii) enfeksiyonu
- Criptosporium parvum ve Isospora belli
- Toksoplazma ensefaliti
- Progresif multifokal lökoensefalopati (PML)
- Kriptokok enfeksiyonu

Sabrınız için teŝekkürler