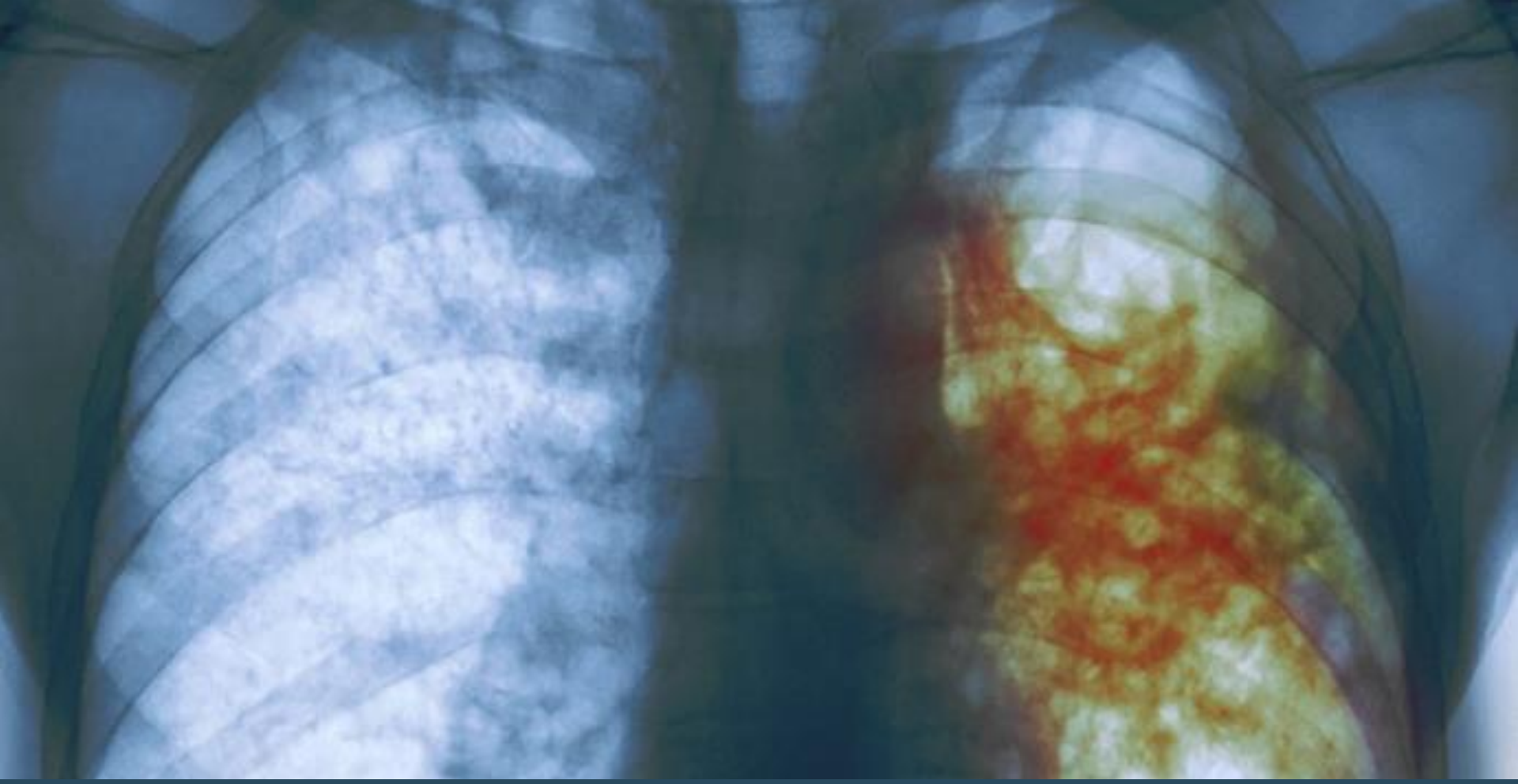
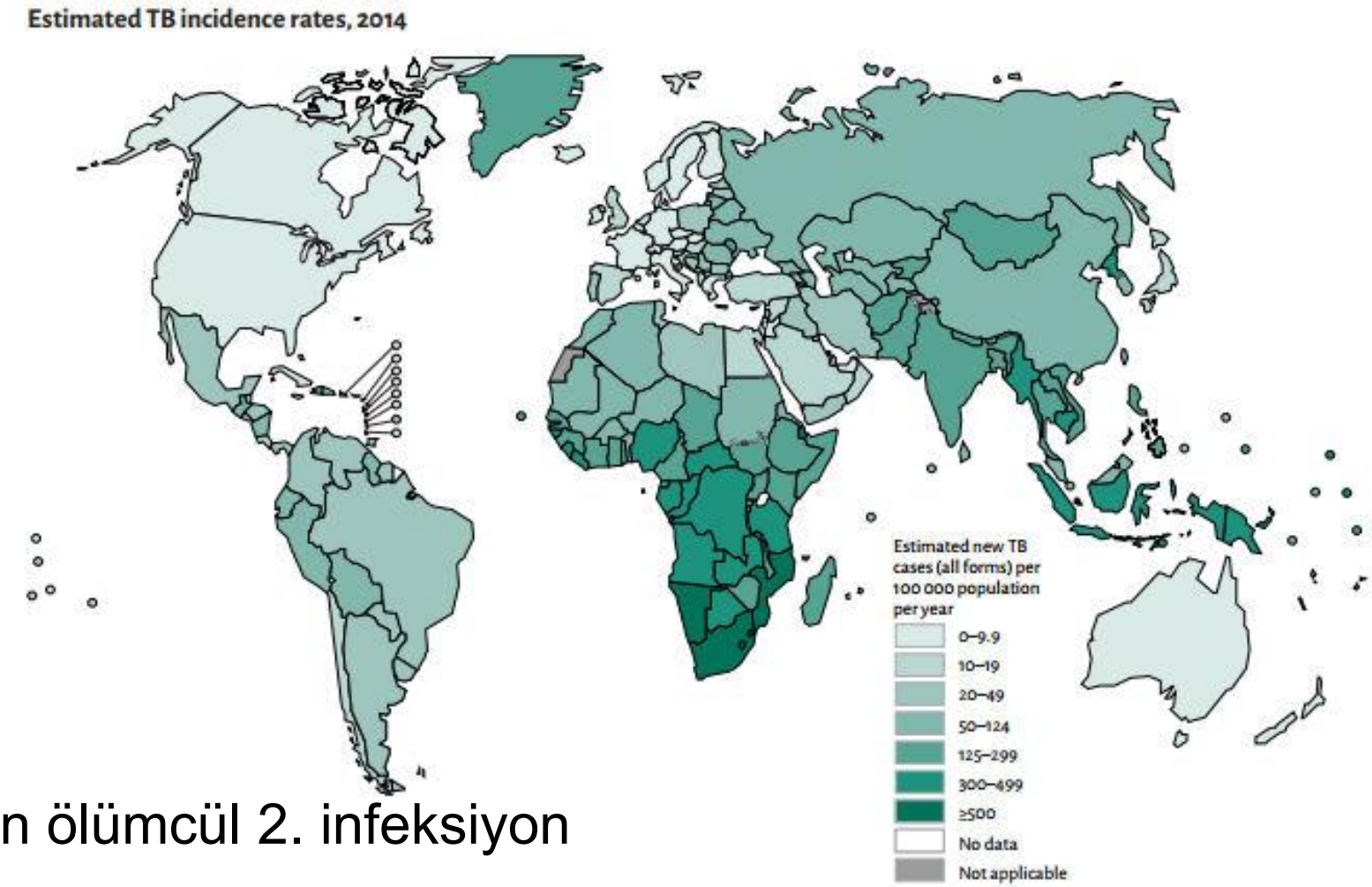


Solid Organ Alıcılarında Mikobakteri İnfeksiyonları ve Tanı

Dr. Özlem Tünger

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ



- ✓ En ölümcül 2. infeksiyon
- ✓ Her yıl 9 milyon yeni enfekte kişi
- ✓ Her yıl 1.5 milyon kişi ex
- ✓ Dünya nüfusunun 1/3'ü infekte

- ✓ SOT alıcılarında 20-74 kat fazla
- ✓ Prevalans %1.2-6.4
- ✓ Yüksek endemik ülkelerde %12-15

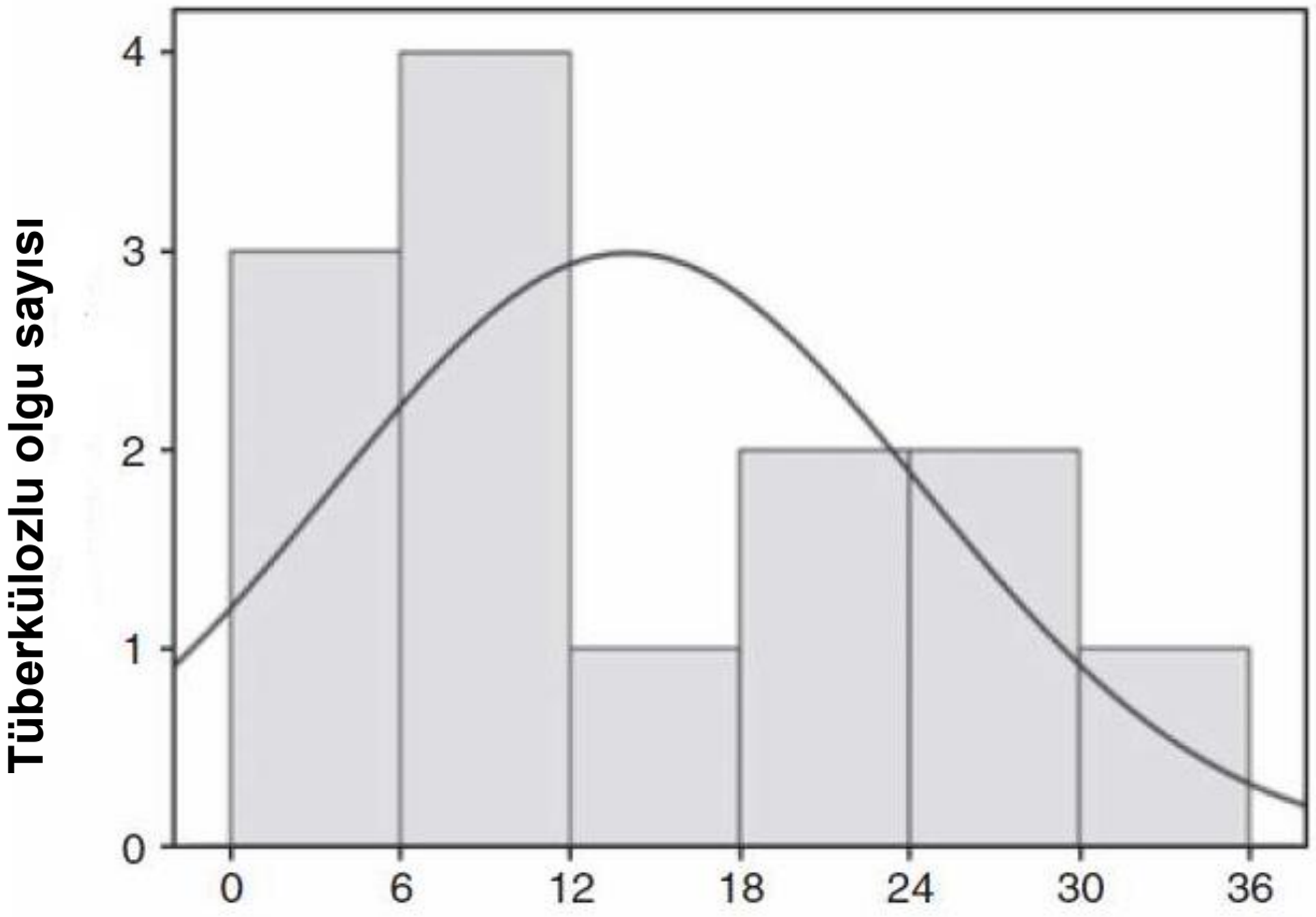
Akciğer %2-6.5

Kalp %1-1.5

Böbrek %0.5-15

Karaciğer %0.7-2.3

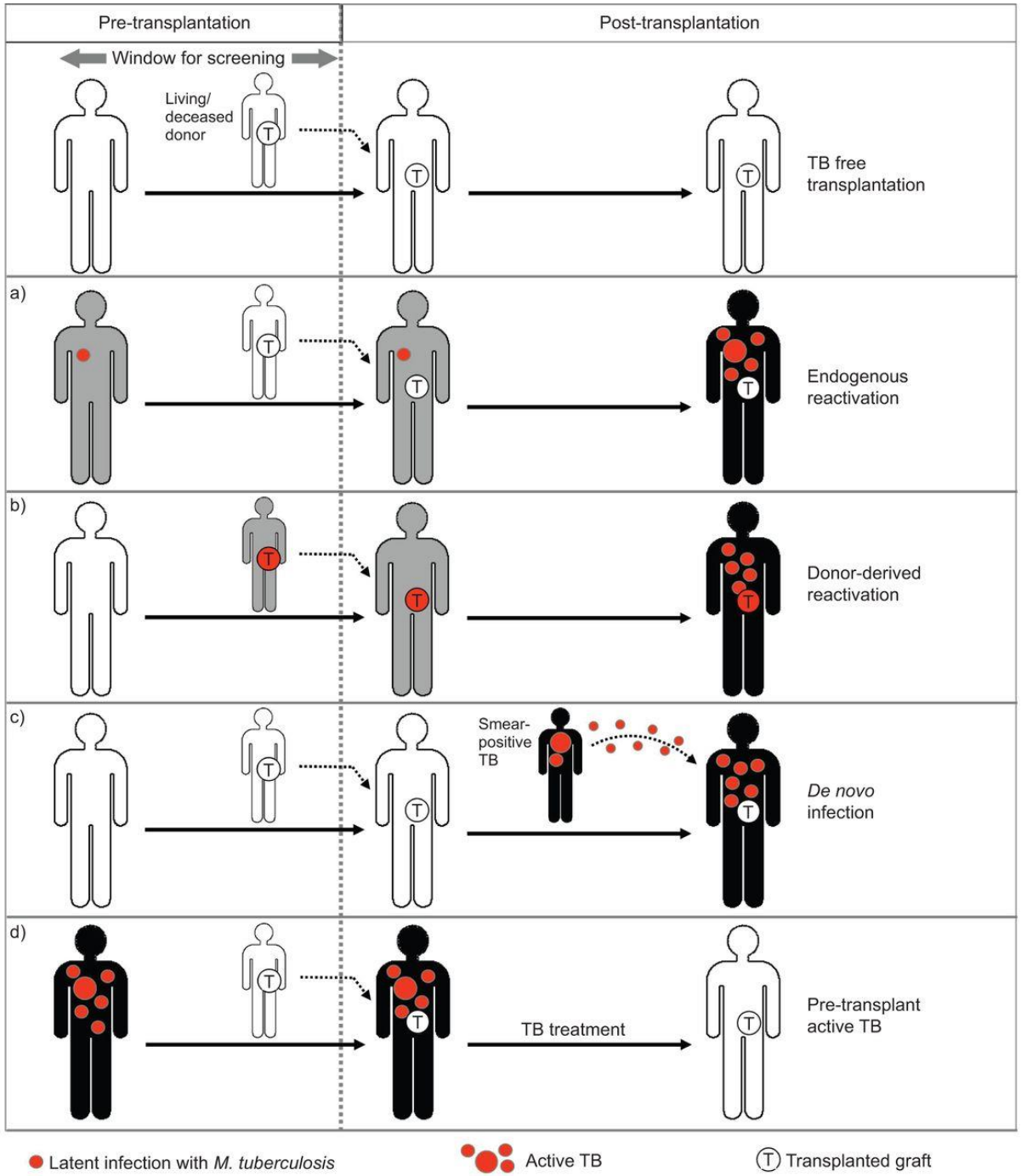
Aguada JM. CID 2009; 48: 1276-84



Transplantasyon sonrası süre (ay)

Subramanian AK. Am J Transplant 2013; 13: 68-76

Lopez D Castilla D. Transpl Infect Dis 2010; 12: 106-12


Pre-transplantation
Post-transplantation
Window for screening
Living/
deceased
donor
T
TB free
transplantation
a)
Endogenous
reactivation
b)
Donor-derived
reactivation
c)
Smear-
positive
TB
De novo
infection
d)
TB treatment
Pre-transplant
active TB
Latent infection with M. tuberculosis
Active TB
Transplanted graft

Risk faktörleri

- ✓ Akciğer transplantı
- ✓ İmmunsupresif tedavi (OKT3, anti-T lenf. antikorları, siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimus)
- ✓ *M. tuberculosis*'le temas öyküsü (PPD, radyoloji)
- ✓ Altta yatan hastalık (KBY, DM, kronik KC hst, başka infeksiyon varlığı-CMV, *P. jiroveci*, *Nocardia*, mikoz)

Morris MI. Am J Transplant 2012; 12: 2288-300

Donörle ilişkili infeksiyonda risk faktörleri

- ✓ Medikal risk faktörleri
  - Tedavi edilmemiş tbc öyküsü
  - Geçirilmiş tbc ait radyolojik bulgu
  - DM
  - BMI<18.5
  - Sigara kullanımı

Torre-Cisneros J. CID 2009; 48: 1657-65

Mortalite %19-40

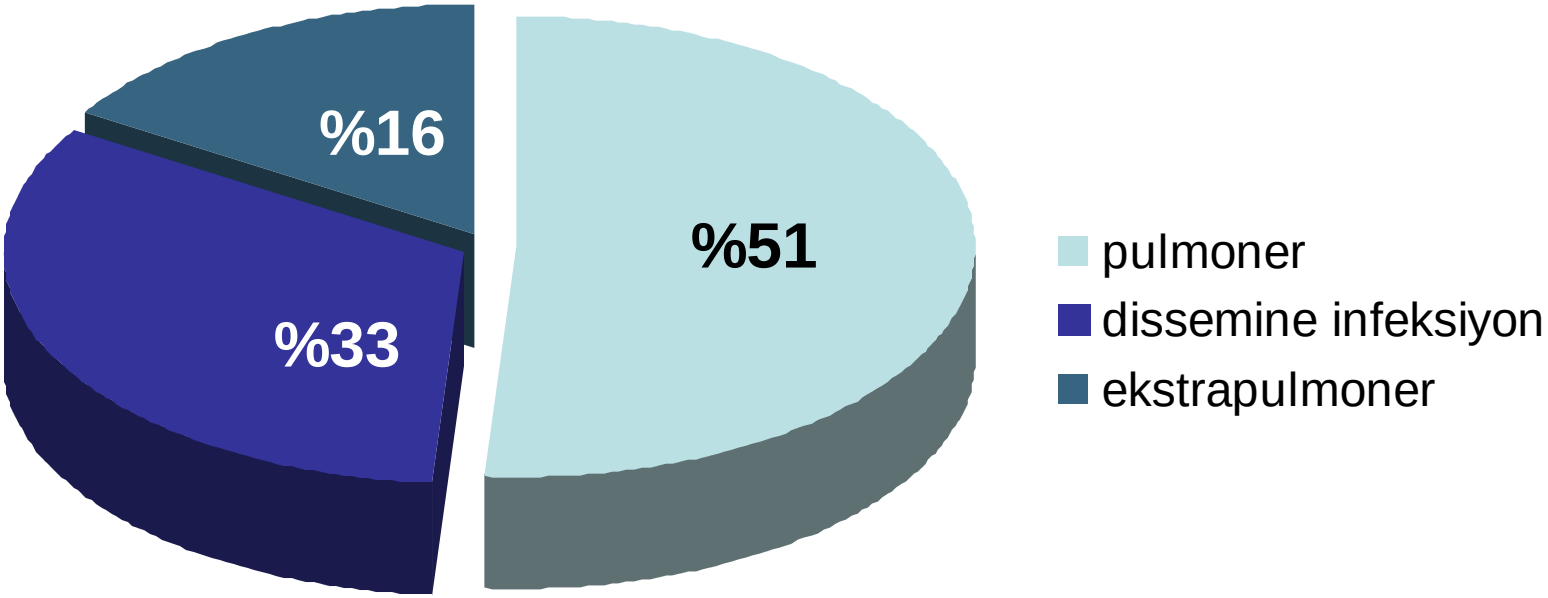
TB'ye ilişkin mortalite %9-20

Mortaliteyi artırıcı risk faktörleri

- ✓ Dissemine infeksiyon
- ✓ Rejeksiyon
- ✓ İmmünsüpresyon düzeyi (mTOR inhibitörleri)
- ✓ Gecikmiş tanı ve tedavi
- ✓ İlaç etkileşimleri

Chen CY. Am J Transplant 2015; 15: 2180-87

Klinik



Pulmoner tutulum

- ✓ Ateş (dissemine olgularda %91, pulmoner %64)
- ✓ Konstitüsyonel semptomlar
- ✓ Öksürük pek görülmez (normalde %75)
- ✓ Çocuklarda öksürük, halsizlik, iştahsızlık

Munoz. CID 2005; 40: 581-7

Lopez D Castilla D. Transpl Infect Dis 2010; 12: 106-12

Pulmoner tutulum

- ✓ fokal veya diffüz interstisyel infiltrasyon (%40)
- ✓ miliyer tutulum (%22)
- ✓ plevral effüzyon (%13)
- ✓ nodül (%5)
- ✓ kaviter lezyon (%4)

Munoz. CID 2005; 40: 581-7

Lopez D Castilla D. Transpl Infect Dis 2010; 12: 106-12

Ekstrapulmoner tutulum

Nedeni bilinmeyen ateş ve allograft disfonksiyonunda tüberküloz ??

- ✓ Ürogenital sistem
- ✓ Lenfoid sistem
- ✓ Adrenal ve tiroid bezi
- ✓ Göz

Tanı

- ✓ Taklitçi
- ✓ Diğer infeksiyonlarla birliktelik (~%23)

  CMV

  Nocardia

  Aspergilloz

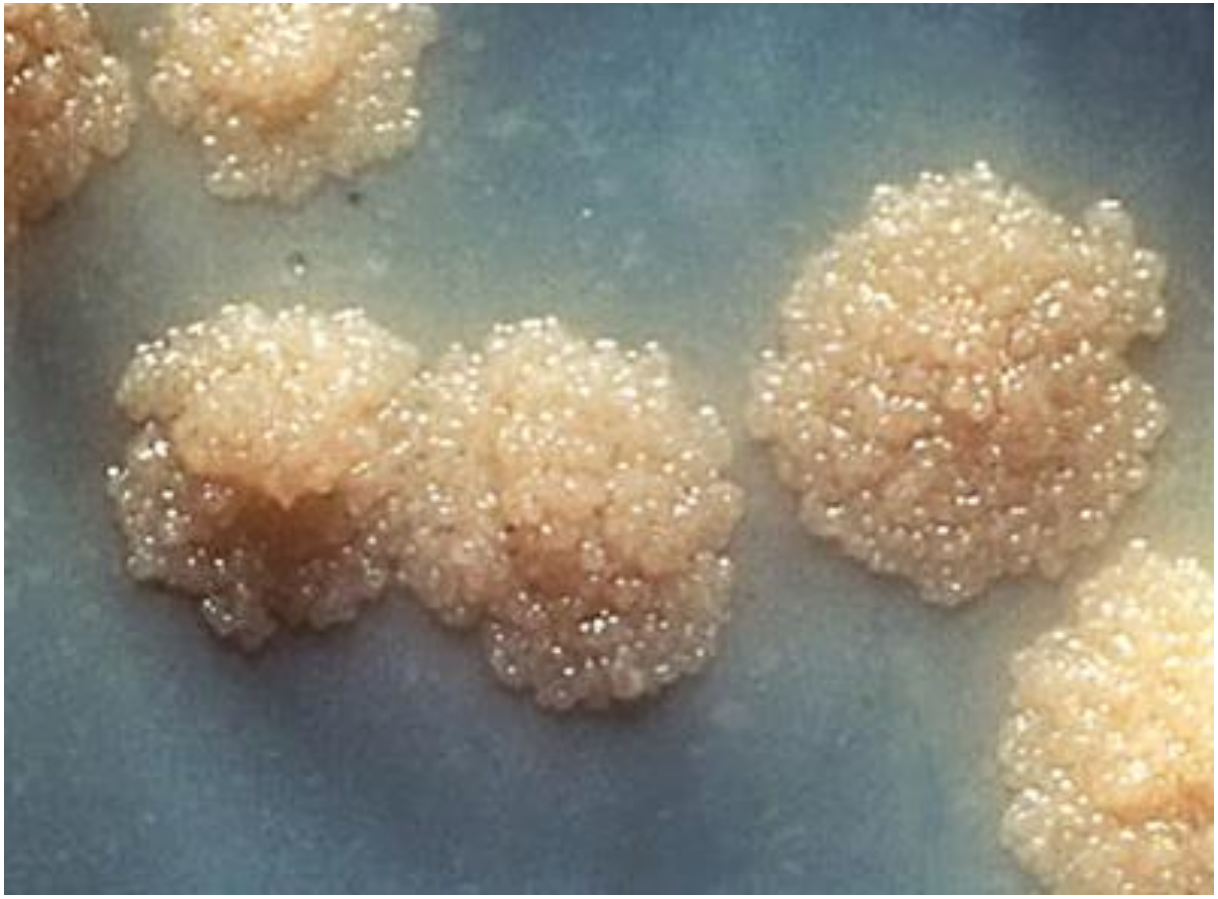
  TKP

  İYE

Mikrobiyolojik tanı

- ✓Kültür
- ✓PCR (mikobakterial rRNA)
- ✓ Hücresel immün yanıt
  - TDT
  - Sitokin aktivasyon testleri (IGST)

Kültür



Balgam, BAL, kan, Kİ, biyopsi, vücut sıvıları

Moleküler teknikler

- ✓Hızlı tanı
- ✓Özgüllüğü yüksek, duyarlılığı değişken
- ✓Hastanın immun durumundan etkilenmez
- ✓Tüberküloz dışı mikobakterilerden etkilenmez

Middleton AM. J Clin Microbiol 2003; 41: 2741-3

Moleküler teknikler

XpertMTB/RIF

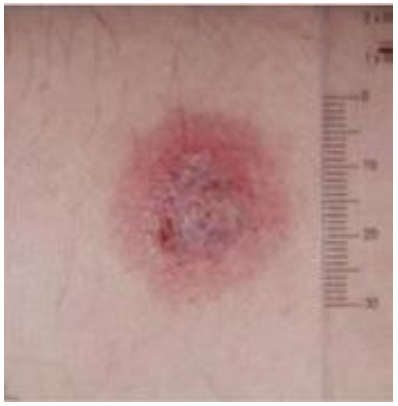
- ✓ Pahalı
- ✓ Yalancı negatiflik ??
- ✓SOT alıcılarında kullanımı ??
- ✓Düşük şüphe durumunda kullanılmamalı
- ✓Tbc tanısının güç olduğu hastalar için düşünülebilir

Subramanian AK. Am J Transplant 2013; 13: 68-76

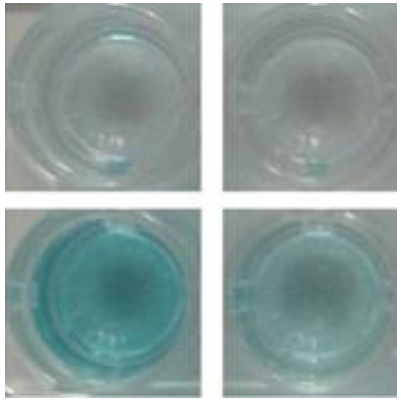
Hücresel immun yanıtı aramaya yönelik testler

QuantiFERON-TB TSPOT.*TB*

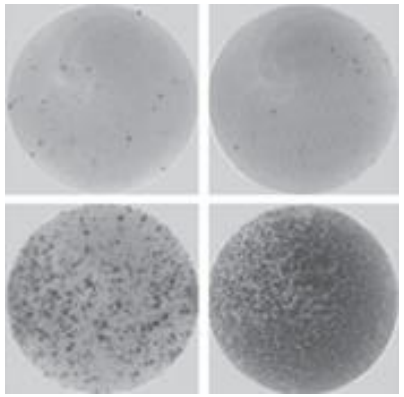
TDT



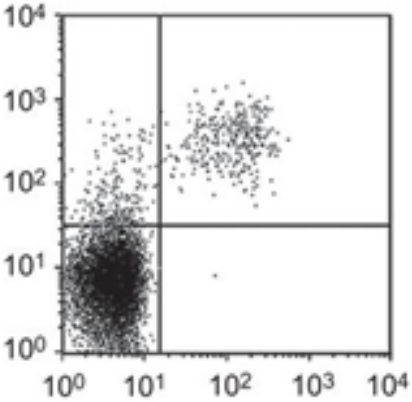
ELISA



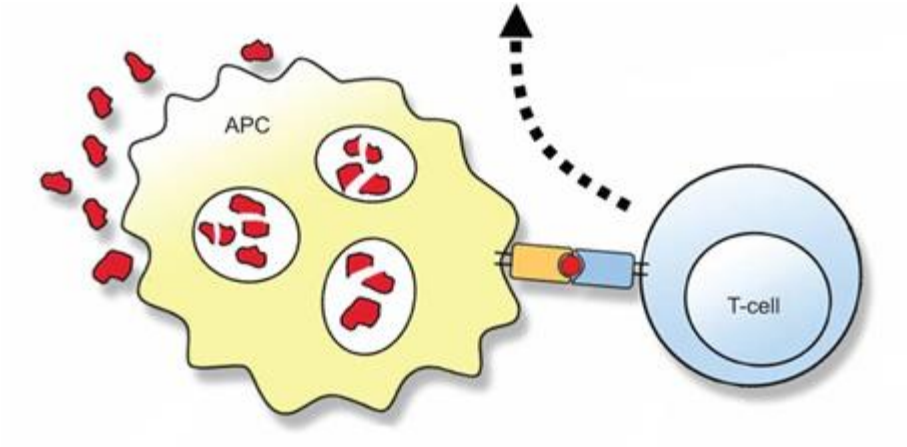
ELISPOT



Flow sitometri



Sitokin aktivasyonu



TDT

Deneyim gerektirir

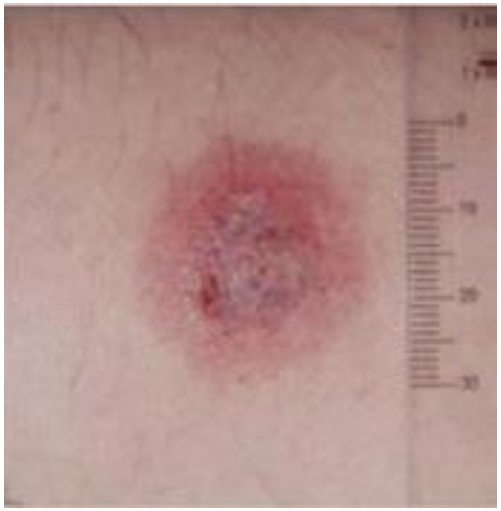
Etkinliği düşük, duyarlılığı ve özgüllüğü değişken

Latent X aktif tbc ayrımı yapamaz

Canlı donörde bakılabilir

İmmunsupresyon - yalancı negatiflik

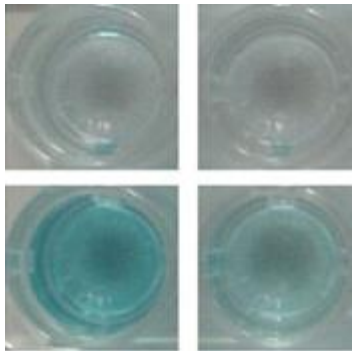
BCG ve TDM inf - yalancı pozitiflik



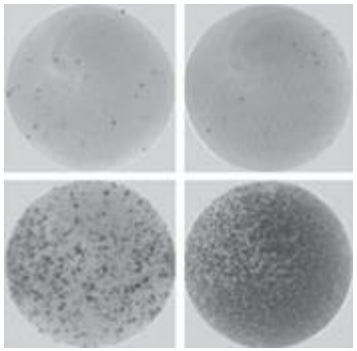
Pai M. Ann Intern Med 2008; 149: 177-84

İnterferon gama salınım testleri (IGST)

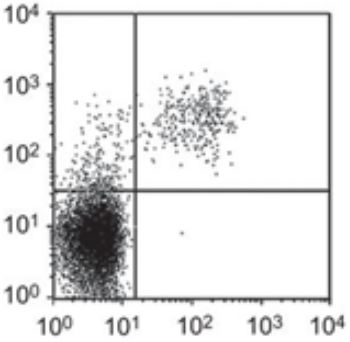
ELISA



ELISPOT



Flow sitometri



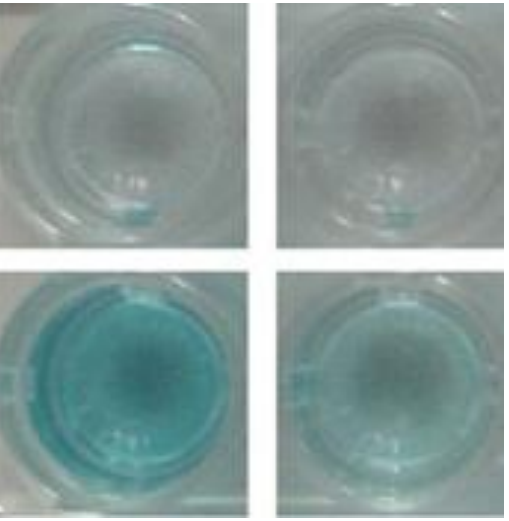
Pahalı

İmmunsupresyon nedeniyle şüpheli sonuçlar

Latent X aktif tbc ayrımı yapamaz

van Zyl-Smit RN, PLoS One 2009; 4:e8517

QuantiFERON-TB Gold



TDT'ye göre PPD daha yüksek

Diel R. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1164-70

Böbrek alıcılarında duyarlılığı TDT'ye göre daha yüksek

Rogerson TE. Am J Kidney Dis 2012; 61: 33-43

HIV (+) hastalarda NPD daha yüksek

Diel R. Eur Respir J 2011; 37: 88-99

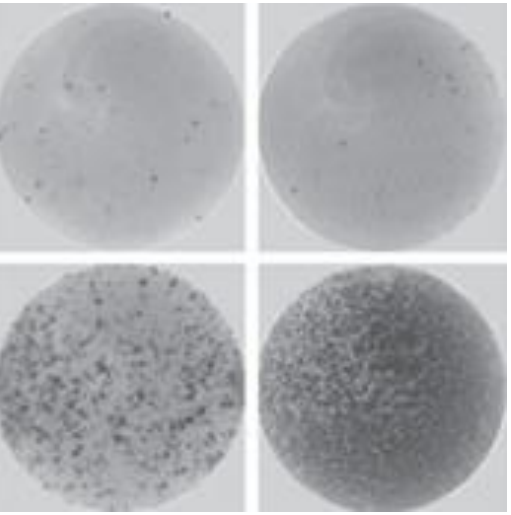
QuantiFERON-TB Gold

	Total	Pozitif N (%)*	Belirsiz N (%)*	Negatif N (%)*
Karaciğer	310	60 (19.4)	126 (40.6)	124 (40.0)
Böbrek	541	175 (32.3)	57 (10.5)	309 (57.1)
KC+böbrek	20	2 (10.0)	8 (40.0)	10 (50.0)
Pankreas	31	3 (9.7)	4 (12.9)	24 (77.4)
Kalp	12	3 (25.0)	3 (25.0)	6 (50.0)
Diğer	27	2 (7.4)	8 (29.6)	17 (63.0)

* Satır yüzdesi

Theodoropoulos N. Transpl Infect Dis 2012; 14: 1-8

T-SPOT.TB



✓Böbrek alıcılarında latent tbc tanısında TDT'ye göre daha duyarlı

✓QuantiFERON-TB'ye göre duyarlılığı daha yüksek

Kim SH. Am J Transplant 2011; 11: 1927-35

Pai M. Ann Intern Med 2008; 149: 177-84

	TDT	ELISA	ELISPOT
Duyarlılık	77 65	78 80	90 81
Özgüllük (düşük risk)	59-97	96	93
Özgüllük (şüpheli olgu)	75	79	59

Pai M. Ann Intern Med 2008; 149: 177-84

Sester M. Eur Respir J 2011; 37: 100-111

Radyolojik incelemeler

- ✓Ultrason
- ✓PA Akciğer grafisi
- ✓Bilgisayarlı tomografi
- ✓Manyetik rezonans
- ✓İntravenöz pyelografi
- ✓Ekokardiyografi
- ✓Endoskopi
- ✓Pozitron emisyon tomografisi

Olgu 1

TDT ve / veya IGST

(TDT negatif ise 7-10 gün sonra tekrar)

TDT 3 gün içinde IGST

Herhangi bir pozitiflik durumunda tedavi

Hiçbir rehberde SOT alıcılarında latent tbc tanısı için

önerilen öncelikli tek bir test yoktur

Olgu 2

Canlı donörde TDT ve IGST

Latent tbc tedavisi

Kanıtlanmış aktif tbc veya

Tbc düşündüren radyolojik bulgu durumunda red

Morris MI. Am J Transplant 2012; 12: 2288-300

Olgu 3

Tbc geçirme öyküsü (+) alıcılarda rekürrens riski ??

Transplantasyon sonrası kemoprofilaksi??

Aktif sürveyans

Tüberküloz Dışı Mikobakteri İnfeksiyonları

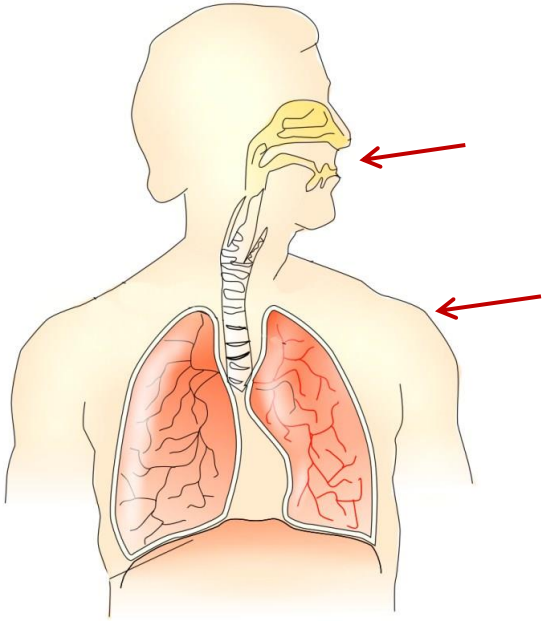
Yavaş Üreyenler

M. avium
M. intracellulare
M. marinum
M. kansasii
M. haemophilum
M. celatum
M. genavense
M. asiaticum
M. gordonae
M. malmoense
M. scrofulaceum
M. szulgai
M. terrae
M. thermoresistibile
M. triplex
M. xenopi

Hızlı Üreyenler

M. fortuitum
M. chelonae
M abscessus
M. bolletti
M. mageritense
M. massiliense
M. mucogenicum
M. neoaurum

- ✓Su
  - ✓Doğal su kaynakları
  - ✓İçme suyu
  - ✓Deniz suyu
- ✓Toprak
- ✓Vahşi ve evcil hayvan
- ✓Süt ve yiyecekler



Bildirimi zorunlu hastalık değil

Genel popülasyonda da artış

İnsandan insana bulaş ??

AC transplant ve kistik fibrozis merkezinde

M. abscessus salgını

Aitken ML. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185: 231

- ✓ Akciğer %0.5-8.0 15 ay
- ✓ Kalp %0.2-2.8 30 ay
- ✓ Böbrek %0.16-0.38 24 ay
- ✓ Karaciğer %0.04 10 ay

SOT alıcısının TDM ile kolonizasyonu

Nadiren donörden

Piersimoni C. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31: 397-403

Risk faktörleri

- ✓ İmmunsupresif tedavi
- ✓ Kontamine materyalle temas (böbrek transpl)-HÜM
- ✓ Balık teması – *M. marinum*
- ✓ Akciğer hastalığı - pulmoner MAC
- ✓ HIV infeksiyonu – dissemine MAC
- ✓ Kalıcı kateter - HÜM bakteriyemisi

Chalemskurlat W. Thorax 2006; 61: 507-513

Deri yumuşak doku infeksiyonları

M. fortuitum

M. abscessus

M. chelonae

M. marinum

Pandian TK. Transpl Infect Dis 2008; 10: 358

Pleuropulmoner hastalık

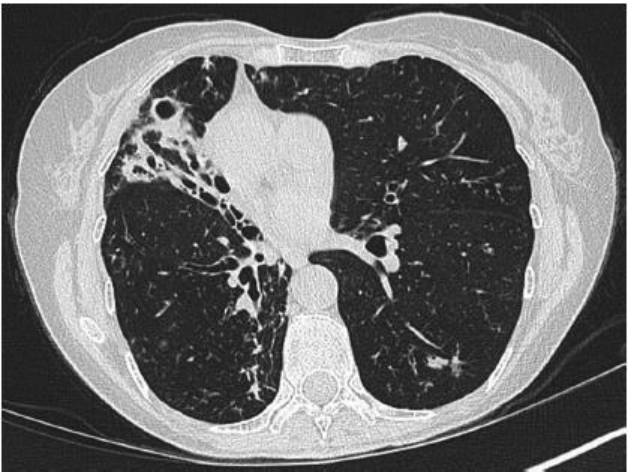
M. avium complex

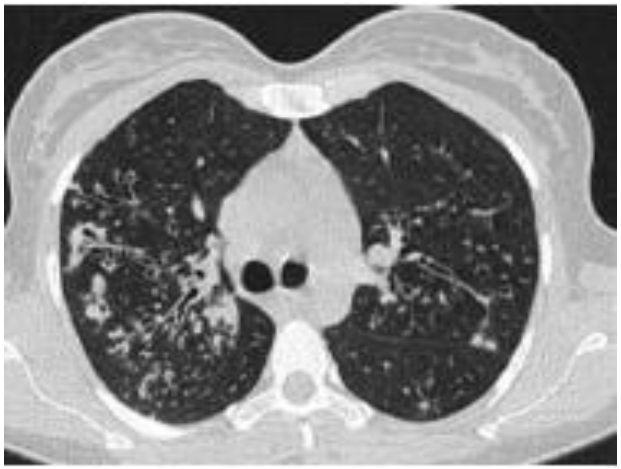
M. kansasii (tbc benzer)

M. abscessus (ampiyem, yara)

M. xenopi

- ✓ Fibro kaviter lezyonlar
- ✓ Nodüler/bronşiektazik
- ✓ Tomurcuklanmış ağaç görünümü





Kaviter lezyonlar ve büyük opasiteler (>2 cm) daha sık

Lee Y. Br J Radiol 2013; 86: 20120209

Dissemine hastalık

- ✓ Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi
- ✓ HÜM'de multipl subkutan nodüller
- ✓ Böbrek transplantasyonunda ikinci sıklıkta

M. avium complex

M. kansasii

M. abscessus

M. chelonae

Chalemskurlat W. Thorax 2006; 61: 507-513

Kas iskelet sistemi tutulumu

- ✓ Septik artrit (el ve ayak bileği, diz, dirsek, interfalangeal eklemler)
- ✓ Protez eklem infeksiyonu (nadir)
- ✓ Tenosinovit

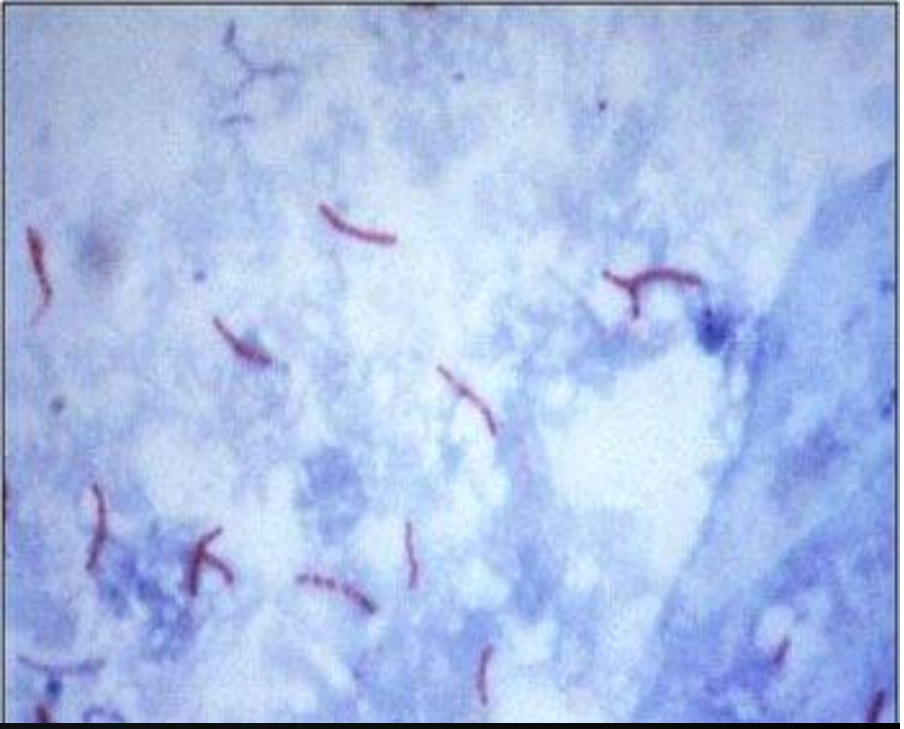
Rawla MS. Transpl Infect Dis 2009; 11: 529

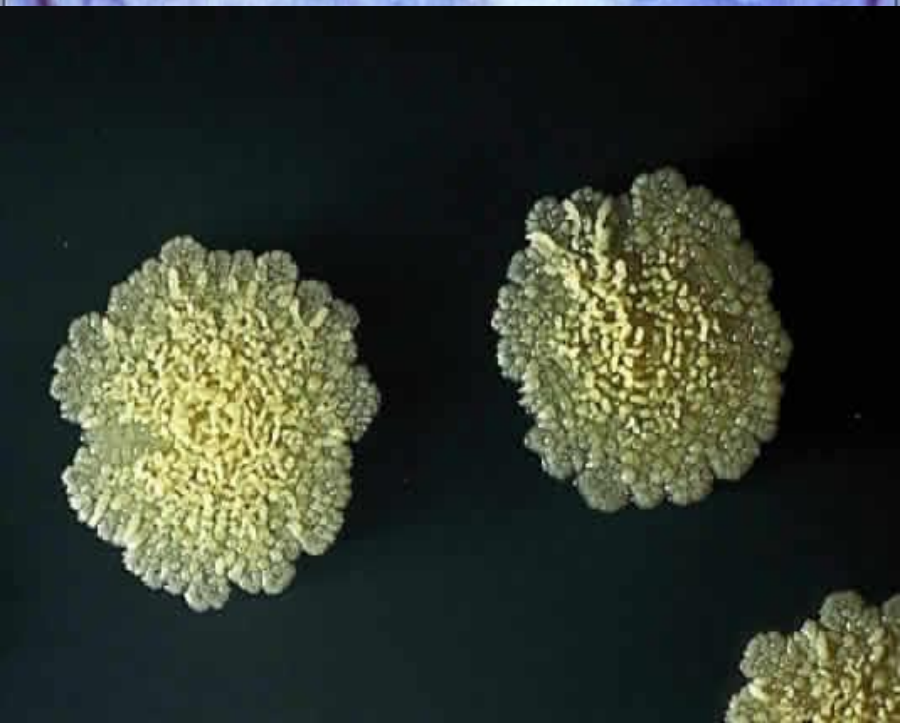
Allograft infeksiyonu

- ✓ Böbrek transplantında interstisyel nefrit
- ✓ KC transplantında hepatit

  M. avium complex

Singhal A. Transpl Infect Dis 2011; 13: 47

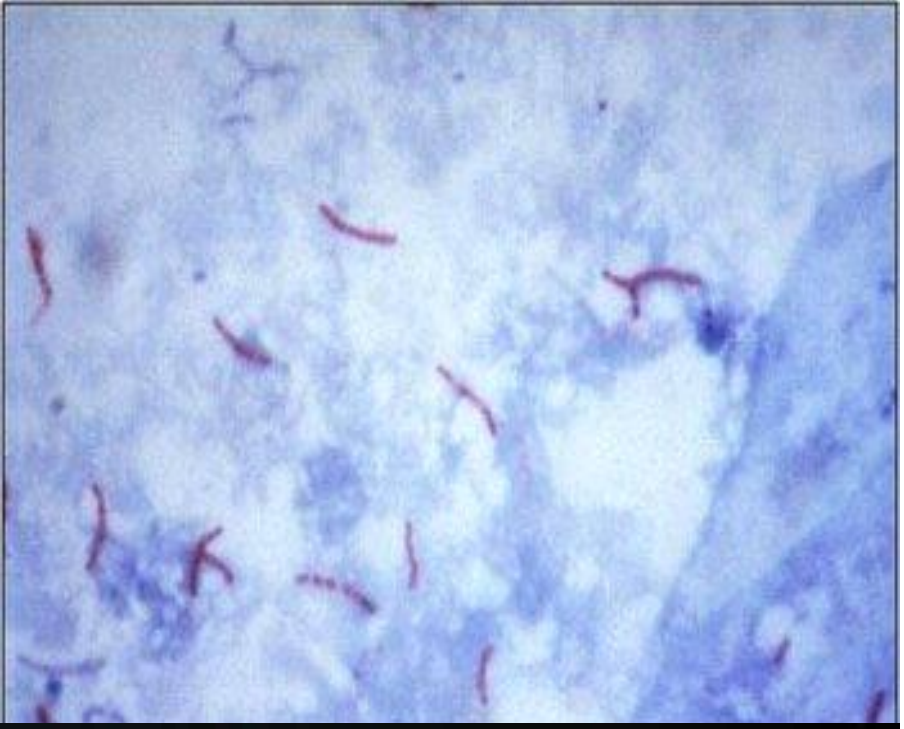


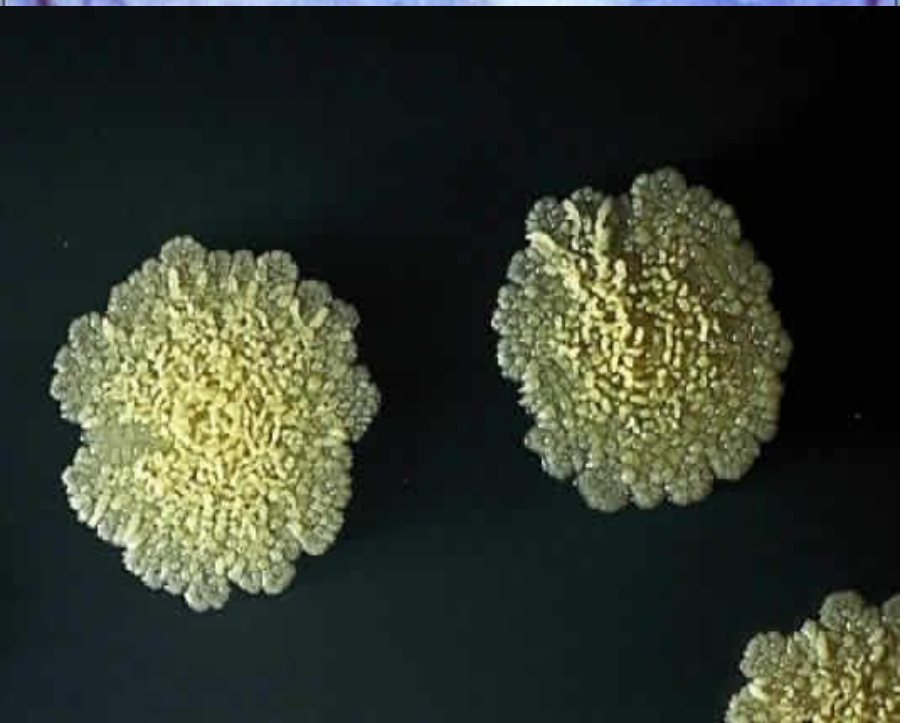


Steril kabul edilen

örneklerde üreme

kesin tanı





MAC - klaritromisin

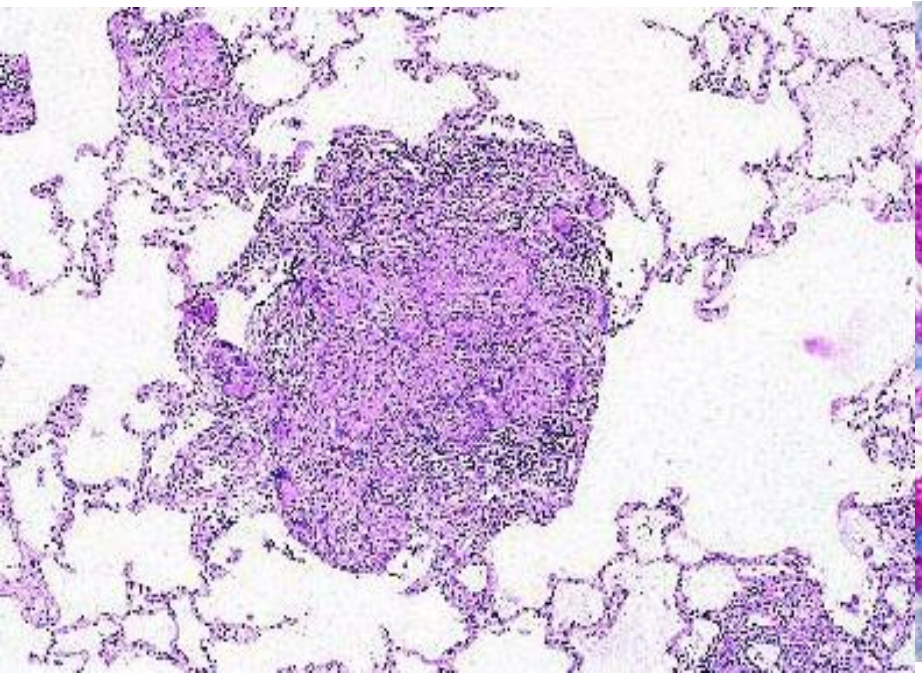
M. kansasii - rifampisin

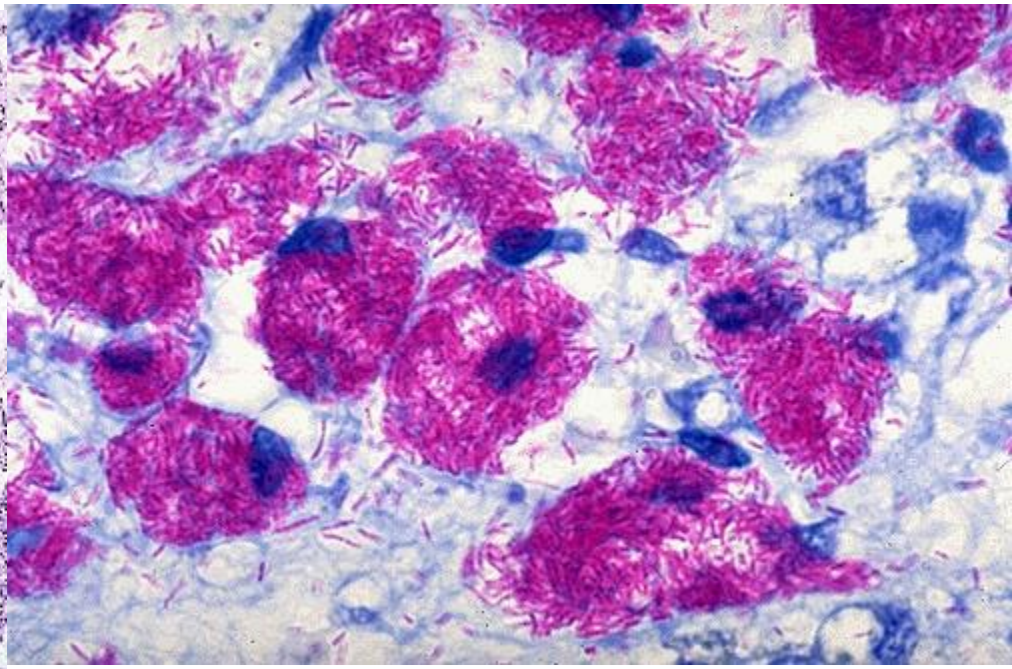
HÜM - amikasin, sefoksitin,

siprofloksasin, klaritromisin,

doksisiklin, sülfonamidler

Histopatolojik tanı





Granülomatöz reaksiyon

ARB

Tanı (ATS/IDSA)

Şüphelenmek ve her türlü invaziv girişimi yapmak

Çevresel kontaminasyon - infeksiyon ayrımını yapmak

Tanı kriterlerini karşılamayan şüpheli olguları izlemek

Olguya göre yarar/zarar analizi yapılarak tedavi ??

Olgu 4

TDM bağlı deri yumuşak doku infeksiyonu

Lokal yayılım

Gerekli inceleme yapılmalı

Tür tanımlama önemli

Duyarlılık testi önemli

Cerrahi tedavi