



ALLOJENİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN BİR HASTADA AKCİĞER ENFEKSİYONU

Dr Halime ARAZ

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği
Asistan ve Genç Uzman Hekim Komisyonu
Temel Eğitim Programı
30 Haziran 2018, İstanbul



Giriş

- ✓ Bağışıklığı baskılanmış hastalarda fırsatçı infeksiyonlar mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerdendir (1).
- ✓ Hematolojik maligniteleri nedeniyle kemoterapi alan hastalarda ortaya çıkan febril nötropeni atakları mortalitede önemli artışa neden olmaktadır (2).

1: Neuburger, S. and Maschmeyer, G. 2006. Update on management of infections in cancer patients and stem cell transplant patients. *Ann. Hematol*, 85: 345–56.

2: Öztürk A, Günay A, Üskent N. Febril nötropenide tedavi yaklaşımı: 53 olgunun değerlendirilmesi. *Klimik Derg.* 1997; 10(1): 30-2.2



Giriş

- ✓ Risk sadece nötropeni döneminde değil, nötropeniden çıktıktan sonrada devam etmektedir
- ✓ İnfeksiyon etkeninin saptanması ve etkene yönelik tedavinin sağ kalıma etkisi büyüktür (3)

3: Bille J. Laboratory diagnosis of infections in febrile neutropenic or immunocompromised patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2000; 16(2): 87-9.



Giriş

- ✓ Fırsatçı enfeksiyonları erken tanımak tedavi stratejileri açısından oldukça önemlidir
- ✓ Mikrobiyoloji laboratuvarı ile işbirliği ve tanıya yönelik testlerin doğru planlanması hekimin tedavi yönetimini oldukça kolaylaştırmaktadır
- ✓ Tanı koyarken;
 - ✓ Akla getirmek
 - ✓ Tanı algoritmalarını uygulamak,
 - ✓ Hastanın özellikleri hakkında laboratuvar ile iletişim,
 - ✓ Direkt bakı, farklı boyalar ve yöntemler kullanarak mikroskopik değerlendirme
 - ✓ Örnekleri farklı besiyerlerine ekilmesi, uzun süreli inkübasyon (4).

4:Khalid A. Al-Anazi¹, Mahmoud D. Aljurf¹, Fahad I. Al-Mohareb¹, Laila Al-Dabal², Mohammed Zaitoni² and Majed Halim. Successful Management of Invasive Pulmonary Nocardiosis and Aspergillosis in a Patient with T-Cell Lymphoma: A Case Report., *Clinical Medicine: Case Reports* 2008;1 65–71.



Giriş

- ✓ M.G,37,Erkek
- ✓ Temmuz 2014 de pre B ALL tanısı alan 24 Eylül 2015 (15 ay önce) de kız kardeşinden allojenik tam uyumlu kök hücre nakli (KHN) yapılmış



Giriş

KHN sonrası 9. ayda (23/05/2016)

- ✓ Hasta ılımlı KCFT yüksekliği
- ✓ 1 haftadır olan kanlı idrar
- ✓ Suprapubik ağrı
- ✓ Gözlerinde 3 gündür olan kızarıklık ve güneşe çıkınca sulanma

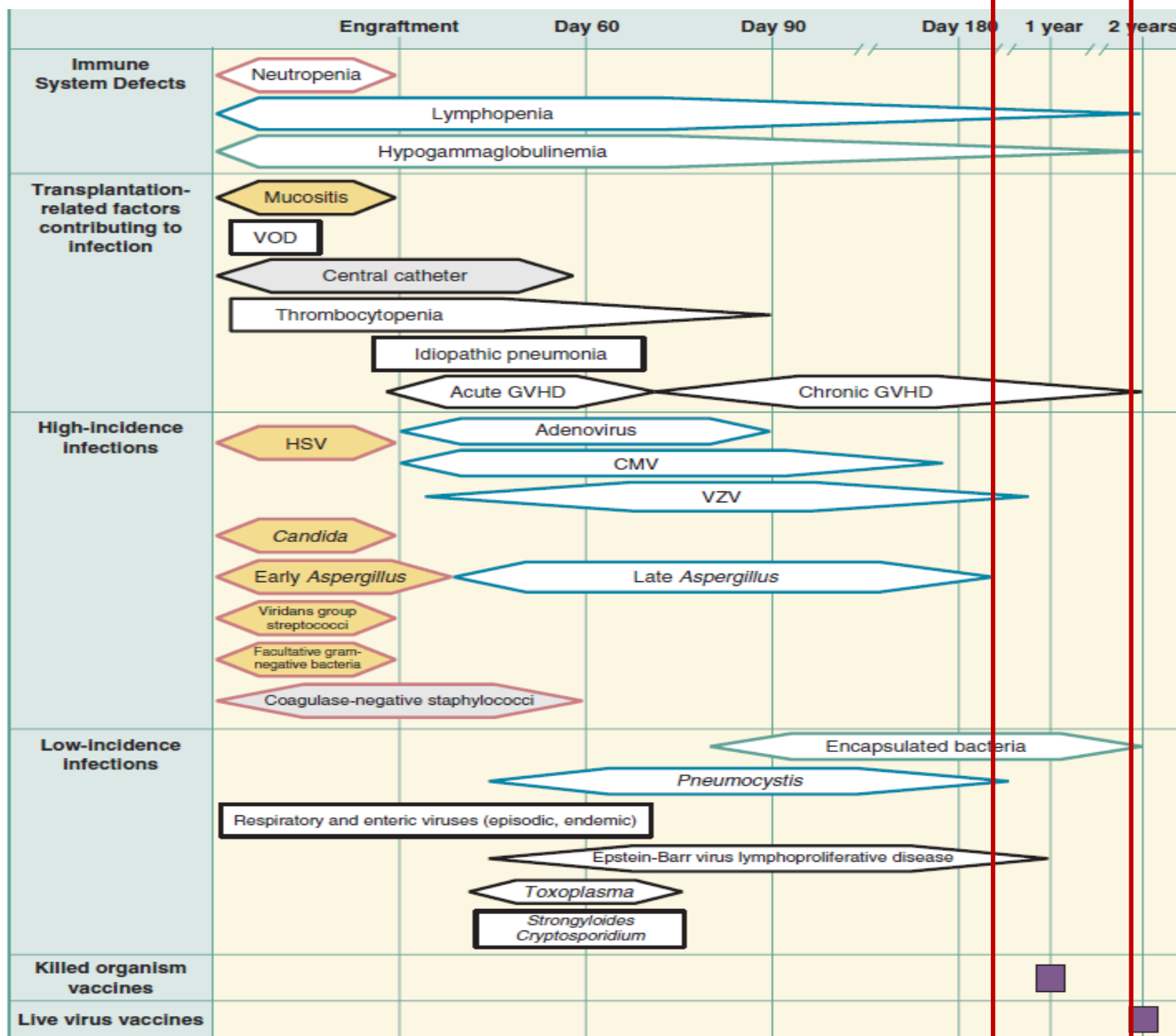


FIGURE 312-1 Phases of predictable opportunistic infections among patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Immune defects predisposing to infection are bordered by color (pink, neutropenia; blue, lymphopenia; green, hypogammaglobulinemia). Barrier defects predis-



Mesane/göz /karaciğer GvHD

Karaciğer biyopsisi:
Karaciğer GvHD ile
uyumlu



GvHD Tedavisi

- ✓ Yüksek doz steroid ve immünsüpresif ilaç
- ✓ Fotoferez
- ✓ Mezankimal kök hücre replasmanı
- ✓ Mikofenolat mofetil tedavisi ile taburcu ediliyor



GvHD Tedavisi

- ✓ 17.10.2016 solunum sıkıntısı (KHN sonrası 14.ayda)
- ✓ Akciğer GVHD?
- ✓ AÜTF ile konsulte ediliyor
- ✓ 64 mg metilprednisolon başlanıyor
- ✓ 3-6 ayda azaltarak kesilmesi planlanıyor
- ✓ Hasta tedaviye cevap veriyor ve şikayetleri geriliyor



Şikayeti

KHN sonrası 15., GvHD tanısı sonrası 7., Akciğer GvHD için başlanan metil prednisolon tedavisinin 2. ayında

- ✓ Ateş yüksekliği,
- ✓ Ciddi solunum sıkıntısı,
- ✓ Öksürük,
- ✓ Balgam



Hikayesi

- ✓ 20.12.2016 tarihinde İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğine nakil alınıyor
- ✓ GVHD tedavisi; mikofenolat mofetil yedinci ayı ve metil prednisolon (40 mg) ikinci ayında
- ✓ Profilaksi; flukonazol, trimetoprim sülfametoksazol (TMP-SXT), siprofloksasin ve tenofovir
- ✓ Hastaya, kateter yıkanması sonrası ateş yüksekliği olması nedeniyle ampirik olarak daptomisin başlanmış



Fizik Muayene

- ✓ Ateş 38⁰C, taşikardi ve takipnesi mevcut
- ✓ Akciğer sol alt zonda tuber sufl, bilateral yaygın sekretuvar raller
- ✓ Her iki bacakta belirgin pretibial ödem

Laboratuvar testleri;

- ✓ Lökosit 15300/mm³ ,nötrofil sayısı 12.500/mm³
- ✓ CRP: 229 mg/L GGT:536 IU/L ALP:332 IU/L

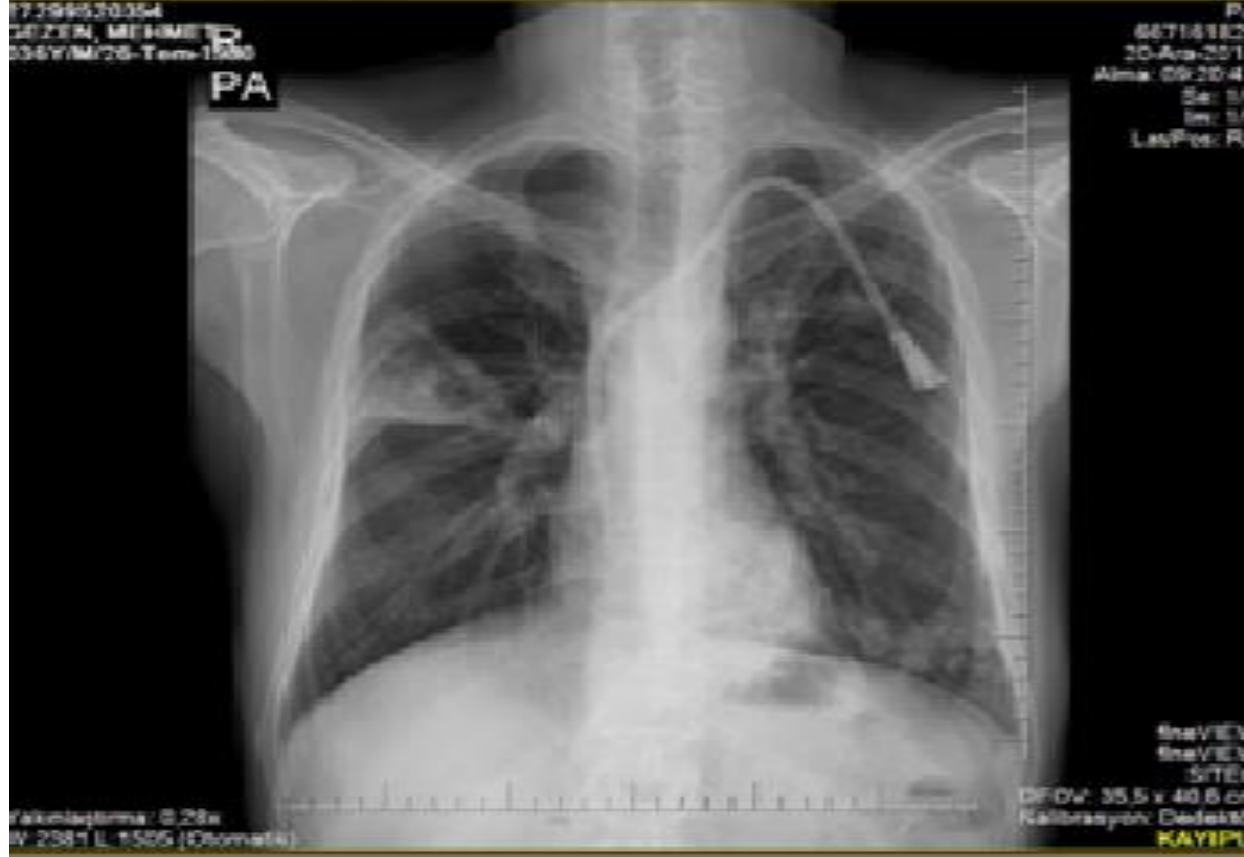


✓ Hangi tetkikleri ne aralıkla planlayalım

- ✓ Kan kültürü
- ✓ İdrar kültürü
- ✓ Balgam mikroskopisi ve kültürü
- ✓ Akciğer grafisi
- ✓ Galaktomannan
- ✓ CMV PCR



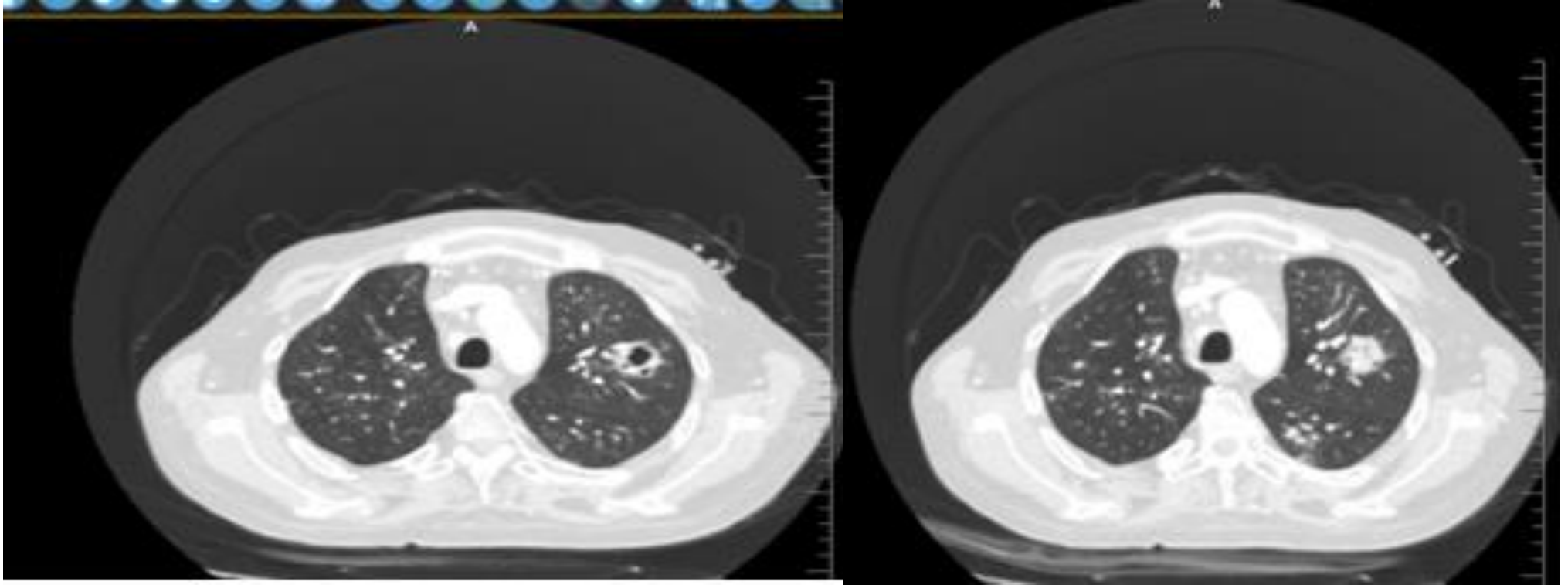
Radyolojik Görüntüleme



PA grafisi: Sağ akciğer orta ve üst zonda kama şeklinde infiltrasyon içinde kavite izlenimi yaratan lezyon, sol akciğer bazalinde nonhomojen infiltrasyon



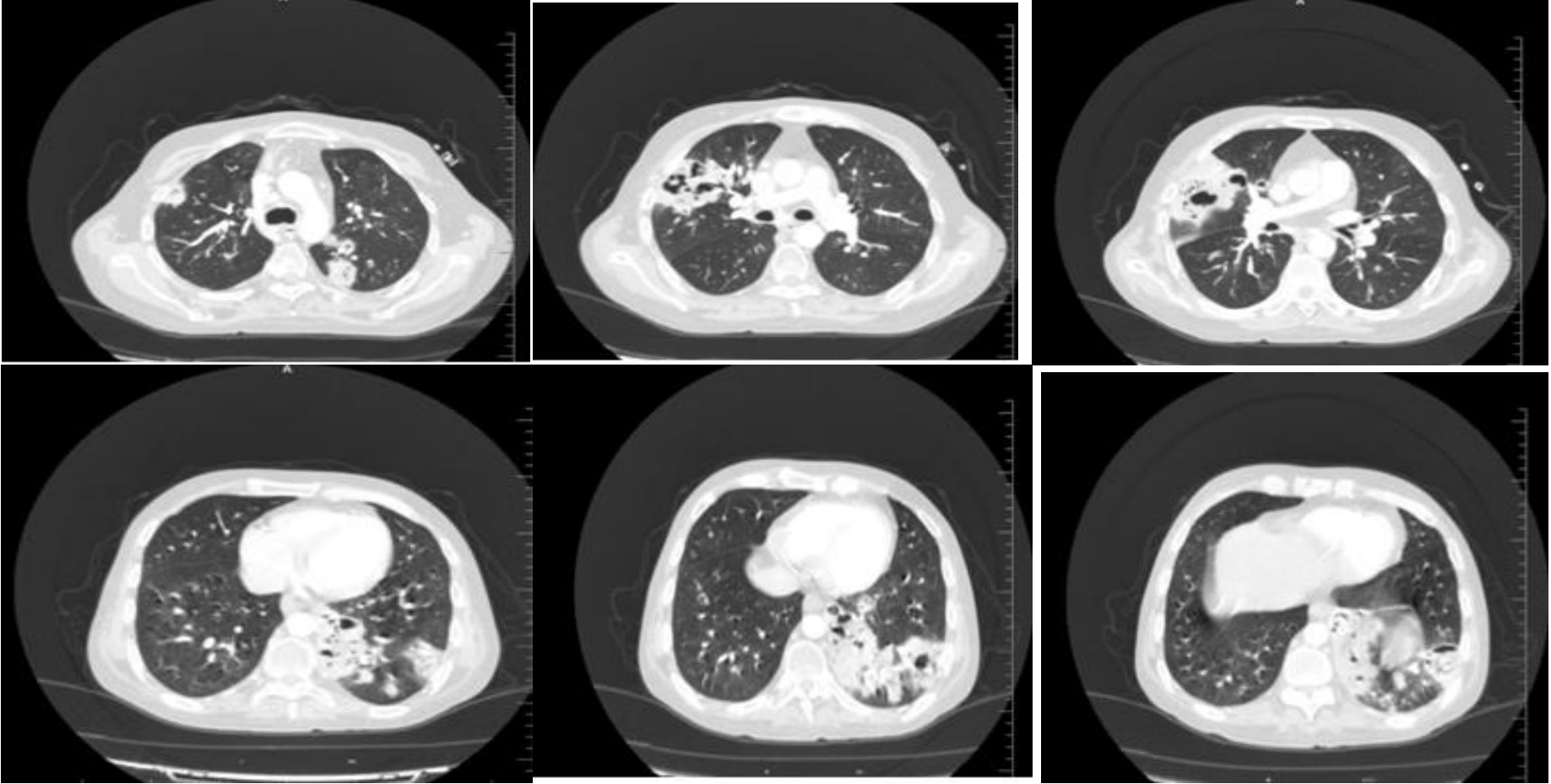
Radyolojik Görüntüleme



Toraks tomografisi; bilateral üst loblarda, sol alt lobda kavitasyon gösteren nodüller ve geniş konsolide alanlar



Radyolojik Görüntüleme





Ön tanınız nedir?
Ne yapalım?



- ✓ Akciğer infeksiyonu
- ✓ Meropenem ve amfoterisin B başlandı

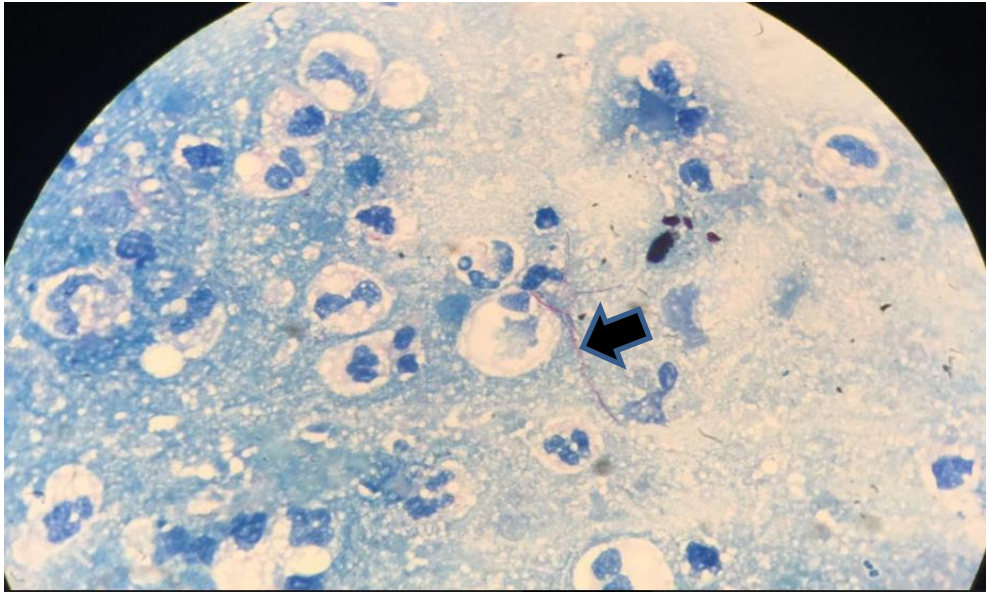
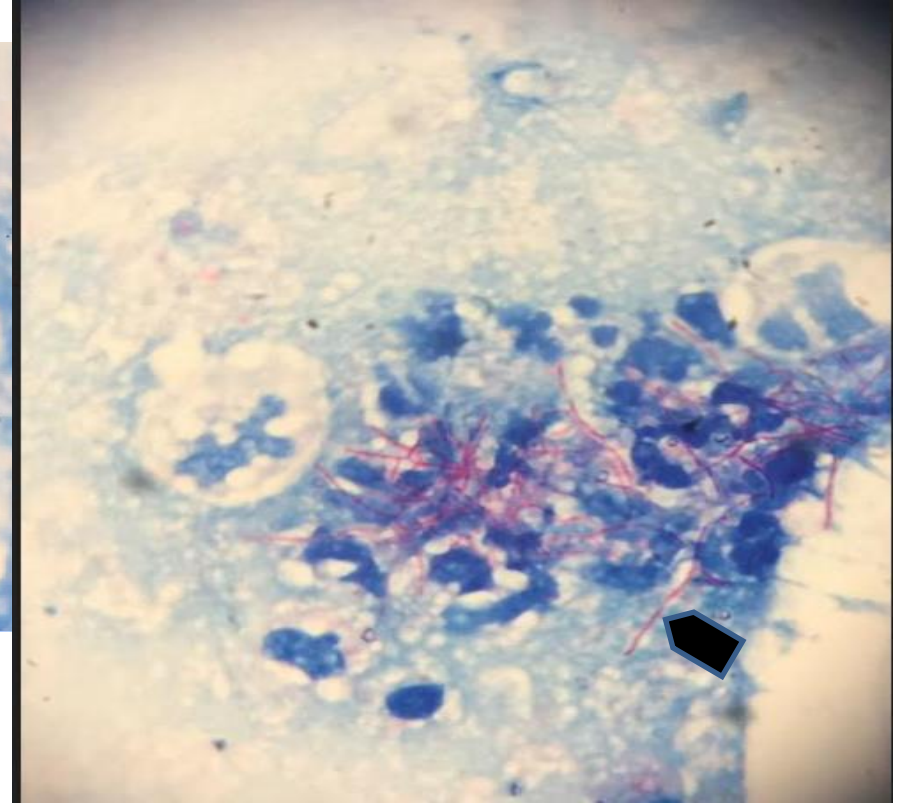
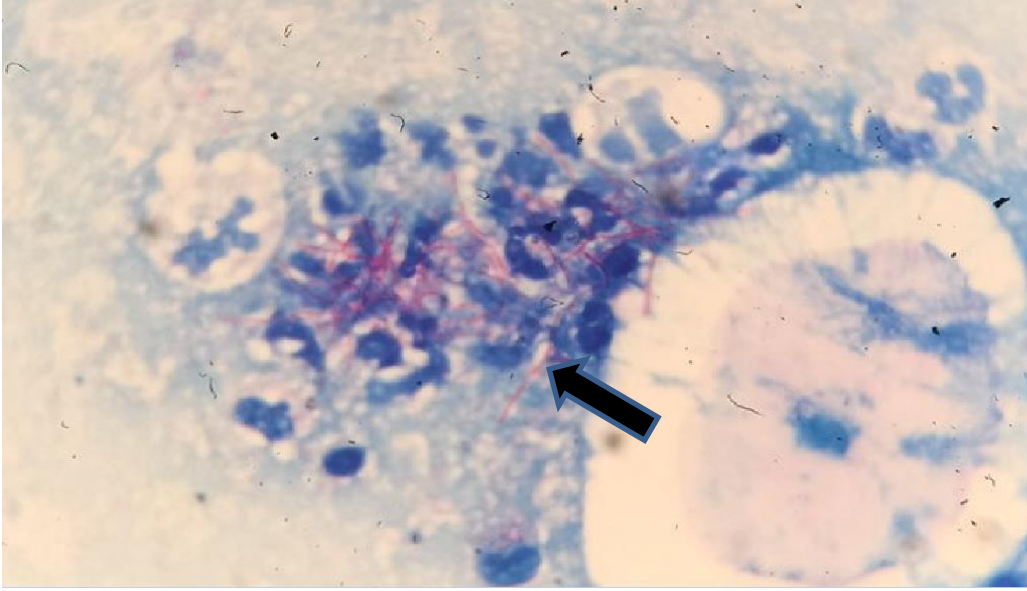


Olası enfeksiyon etkeni nedir?

- ✓ Mantarlar
- ✓ *S. aureus*,
- ✓ *Klebsiella* spp
- ✓ *Nocardia* spp
- ✓ Tüberküloz
- ✓ *Rhodococcus equi*,
- ✓ Septik emboli
- ✓



Klinik laboratuvarımızda yapılan balgam yayma ve boyamalarda
her alanda 8-10 lökosit saptandı



Dallanmalar yapan çalı
görünümünde ARB pozitif
basiller



ARB pozitif mikroorganizmalar



- ✓ *Mycobacterium* spp
- ✓ *Cryptosporidium* kistleri
- ✓ *Isospora* kistleri
- ✓ *Nocardia* spp
- ✓ *Rhodococcus* spp
- ✓ *Legionella micdadei*



✓ *Nocardia* spp



Hikayesi

- ✓ Tedavi imipenem, linezolid, amfoterisin B ve TMP SXT olarak düzenlendi
- ✓ Metil prednisolon ve mikofenolat mofetil dozu azaltılıp kesildi, tedaviye takrolimus eklendi



Galaktomannan

- ✓ 20/12/16: 1,79
- ✓ 21/12/16: 3,66
- ✓ 23/12/16: 2,60
- ✓ 25/12/16: 2,99
- ✓ 28/12/16: 3,08
- ✓ 01/01/17: 1,34
- ✓ 09/01/17: 0,36
- ✓ 11/01/17: 0,69
- ✓ 16/01/17: 0,34



- ✓ Aynı balgamda *Aspergillus terreus* ve *Candida krusei* üredi.

Bu etken midir? Ne yapalım şimdi?



Clinical Microbiology

N E

CMN

Stay Current...
Stay Informed.

Journal of Crohn's and Colitis, 2016, 1127–1128

doi:10.1093/ecco-jcc/ijw064

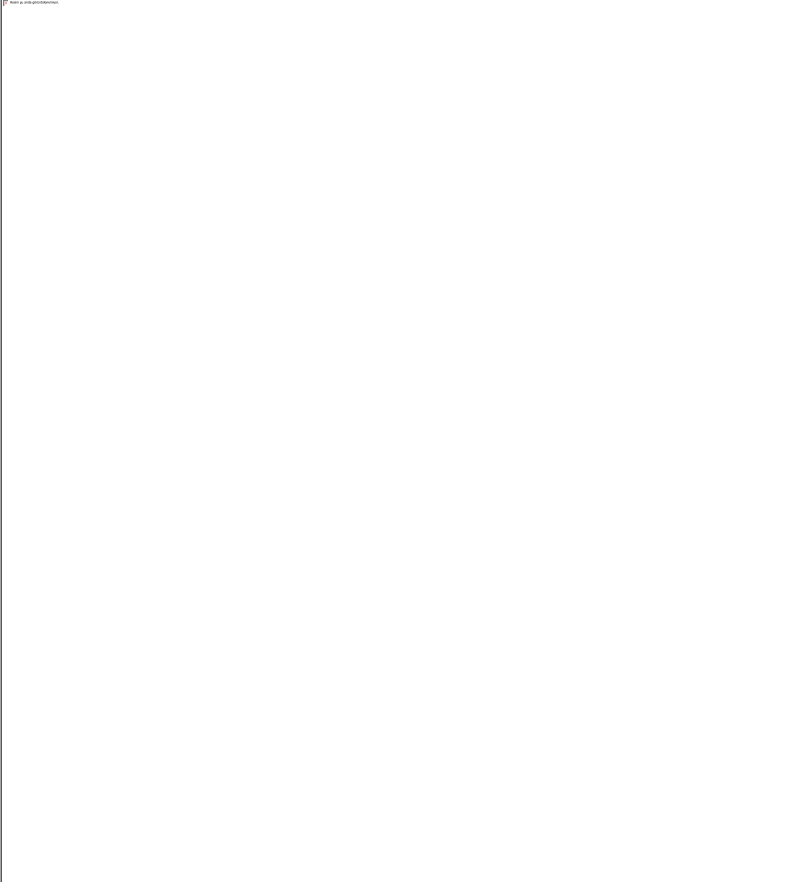
Success and Asp Report

Khalid A. Al
Mohammed

¹Section of Ac
King Faisal Sp
Sections of ²F
Specialist Hos



Hikayesi



✓ Tedavinin 11.günü kontrol PAAG

- ✓ Galaktomannan pozitifliği
tedavinin 22. gününe kadar sürdü
- ✓ Tedavinin 8 ve 15. gününde
gönderilen balgamda *Aspergillus
terreus*, *Nocardia spp* ve *Candida
krusei* üremeleri devam etti
- ✓ 20. günden itibaren balgam
kültüründe üreme olmadı

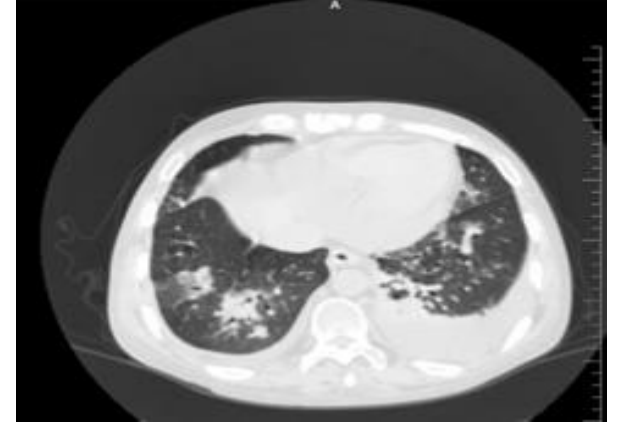
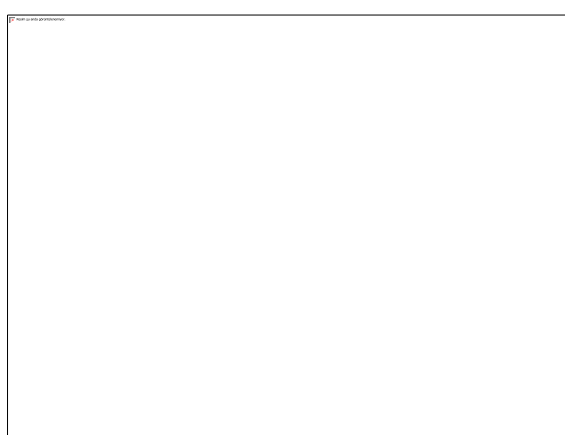
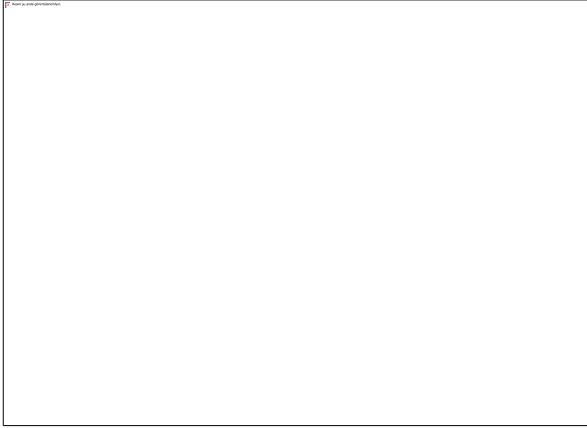
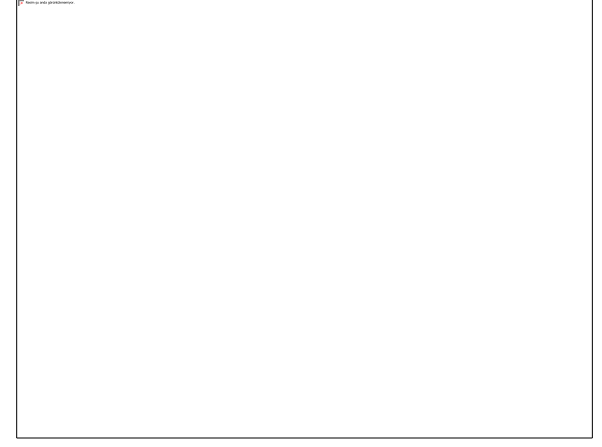
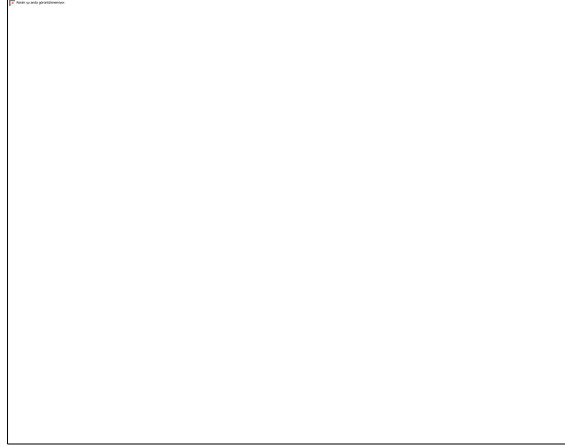
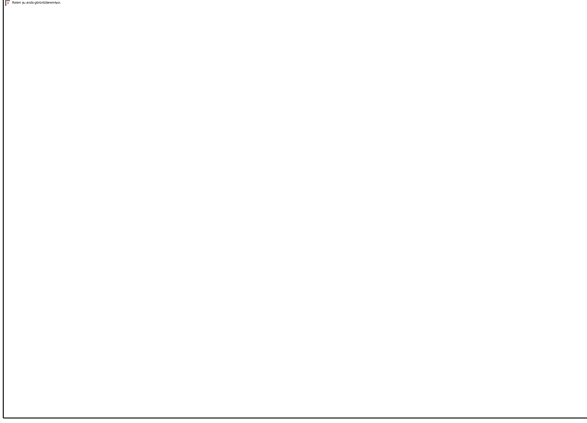


Hikayesi

- ✓ Kranial MR normal
- ✓ CMV PCR negatif
- ✓ Hastadan 3 gün üst üste gönderilen tüberküloz balgam kültürü ve *M.tuberculosis* PCR negatif olarak sonuçlandı
- ✓ İdrar ve kan kültüründe üreme olmadı
- ✓ Hastanın takiplerde ateşi düştü
- ✓ Beyaz küre ve CRP değerleri düştü ancak solunum sıkıntısı artarak devam etti
- ✓ PTÖ arttı ve hasta kilo almaya başladı



Radyolojik görüntüleme



Bulgu anjiyosentrik bir patalojiyi düşündürür. Hasta yakın zamanda nötropeniye girip çıkmış ise lezyonlar aspergillus spp de izlenen enfarkt+konsolidasyon ile açıklanabilir.

Konsolidasyonların ayırıcı tanısında *Staphylococcus aureus* gibi kaviter konsolidasyon yaratan ajanlar da ele alınabilir.



Hikayesi

- ✓ Poliserözite GVHD ile ilişkilendirildi
- ✓ Hasta ultrafiltrasyona alınmaya başlandı
- ✓ Solunum sıkıntısı rahatladı
- ✓ Tedavi vorikonazol ve TMP SXT tablet şeklinde düzenlendi
- ✓ TMP SXT tedavi süresi 6 ay olarak planlandı



Bu aşamada neye dikkat
etmeliyiz ?



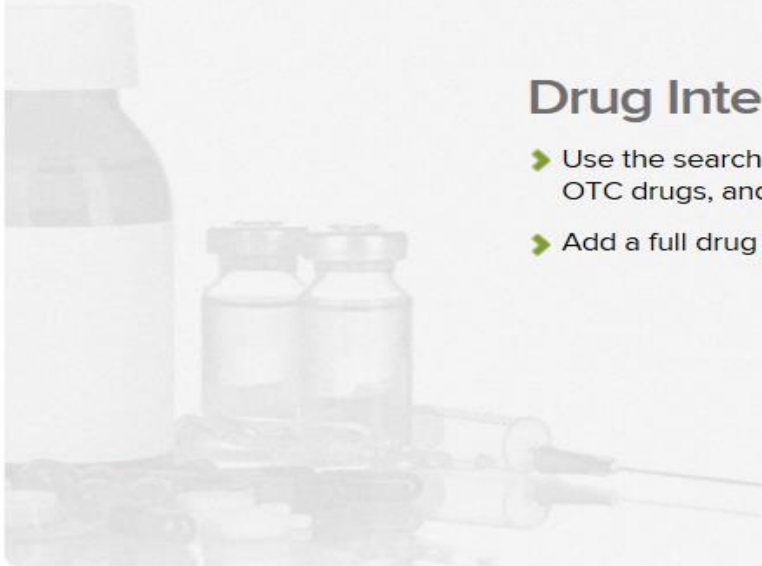
Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement:

 Print

Drug Interaction Checker

- Use the search field above to look up prescription or OTC drugs, and herbal supplements
- Add a full drug regimen and view interactions





Enter a drug, OTC or herbal supplement:

5 Interactions Found

Print

Patient Regimen [Clear All](#)

Monitor Closely

voriconazole + tacrolimus
voriconazole will increase the level or effect of tacrolimus by affecting hepatic/intestinal enzyme CYP3A4 metabolism. Use Caution/Monitor.

sulfamethoxazole + voriconazole
sulfamethoxazole and voriconazole both increase QTc interval. Use Caution/Monitor.

trimethoprim + voriconazole
trimethoprim and voriconazole both increase QTc interval. Use Caution/Monitor.

Minor

sulfamethoxazole + voriconazole
sulfamethoxazole will increase the level or effect of voriconazole by affecting hepatic enzyme CYP2C9/10 metabolism. Minor/Significance Unknown.

voriconazole + sulfamethoxazole
voriconazole will increase the level or effect of sulfamethoxazole by affecting hepatic enzyme CYP2C9/10 metabolism. Minor/Significance Unknown.

[Back to top](#)

EKG takibi yaptık



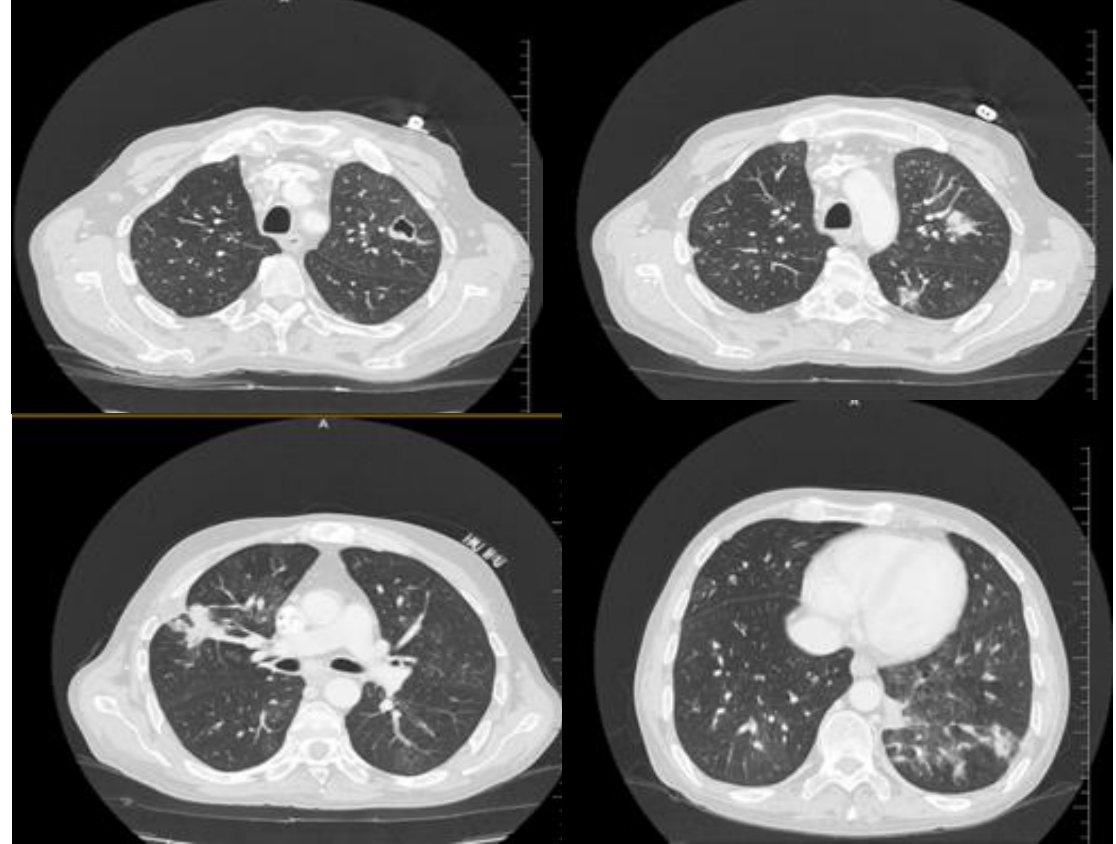


Hikayesi

- ✓ Tedavinin 30. gününde kendi isteğiyle taburcu oldu
- ✓ Tedavisine Urfa'da Hematoloji kontrolünde devam edildi



Radyolojik Görüntüleme

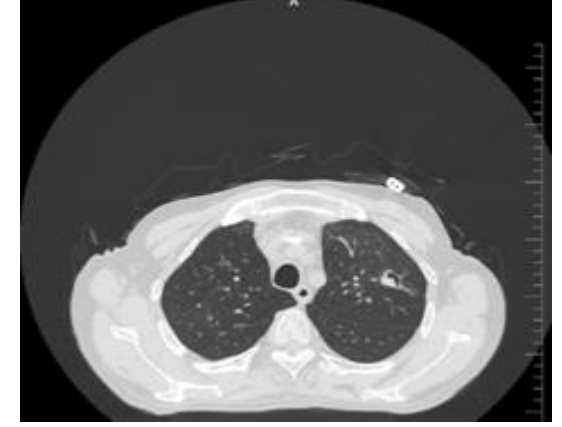
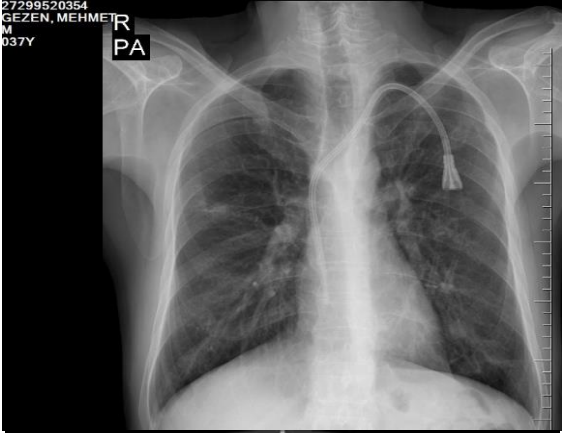


Tedavinin üçüncü ayı

**Her iki akciğerde yaygın buzlu cam alanları dikkati çekmiştir.
yer yer kavitasyon gösteren konsolide alanlar da belirgin gerileme
Plevral mayi kaybolmuş**



Radyolojik Görüntüleme



Tedavinin yedinci ayı

Sağ akciğer üst lob posterior ve sol akciğer alt lob posterior ve lateral segmentte daha önce izlenen içerisinde kaviter bulunan konsolidasyon alanlarda konsolidasyon düzeyinde gerileme izlenmiştir, yer yer bu düzeylerde özellikle sol akciğer alt lob posterior lateral segment düzeyindeki konsolidasyon alanında belirgin azalma izlenmiş olup burada sekel değişiklikler ve bu düzeyde milimetrik boyutta bir adet kaviter lezyon izlenmiştir.



Vorikonazole ne kadar devam edelim?

- ✓ *Aspergillus* spp konağa solunum sistemi, hasarlı cilt ya da operatif yaralar, kornea ve kulak yolu ile girebilen %80-90 oranlarında akciğerde nodüler lezyonlara, multipl lezyonlara ve difüz pulmoner infiltrasyona neden olabilen fırsatçı bir küf mantarıdır (5).
- ✓ Invaziv aspergilloz (IA) riski taşıyan hastalarda, materyalin yetersiz olduğu durumlarda kültür ve mikroskopik inceleme önceliğine sahiptir(All)
- ✓ Biyopsi veya otopsi materyalinin mikroskopik incelemesinde hiphae ile doku invazyonunun kanıtlanması, kanıtlanmış invazif mantar enfeksiyonu tanısını sağlar. Bununla birlikte, IA için mikroskopi duyarlılığı en iyi % 50'dir(6)
- ✓ Pulmoner IA'nın ilk basamak tedavisi için tercih edilen ajanlar, isavukonazol ve vorikonazol iken lipozomal amfoterisin B orta derecede desteklenmektedir(6)
- ✓ Tedavi süresini klinik iyileşmeye, immünsüpresyon derecesine ve görüntüleme yanıtına göre değerlendirilmelidir(6)

5:Selda Sayın-Kutlu, İsmail Sarı, Hematolojik Kanserli ve Hematopoetik Kök Hücre Transplantasyonlu Hastalarda Akciğerin Mantar Enfeksiyonlarına Klinik Yaklaşım. *Klimik Dergisi* • Cilt 21, Özel Sayı 2, 2008, s: 3-10.

6: A.J. Ullmann eds, Diagnosis and management of *Aspergillus* diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* May 2018, Volume 24, Supplement 1, Pages e1–e38



TMP-SXT ‘ye ne kadar devam edelim?

- ✓ Nokardialar fırsatçı mikroorganizmalar olup, sıklıkla hücresel immünite ile ilgili defekti olanlarda inhalasyon yoluyla alınarak pnömoni ve merkezi sinir sistemi infeksiyonuna neden olurlar(7)
- ✓ Nokardiyoz tedavisinde sülfonamidler en etkili ve en sık kullanılan ilaçlardır(8)
- ✓ Pulmoner Nokardiyoz tedavisi: Linezolid, hemen hemen tüm bilinen patojen *Nocardia* türlerine karşı oldukça aktiftir ve dissemine ve CNS nokardiyozu olan hastaların tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (9)
- ✓ Pulmoner veya multifokal (non-CNS) nokardiyozu olan immün yetmezlikli hastalar, 6 ila 12 aylık antimikrobiyal tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir (10)

7: Sorrell TC, Mitchell DH, Iredell JR. *Nocardia* species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2015: 2853-255

8: Brown-Elliott BA, Biehle J, Conville PS, Cohen S, Saubolle M, Sussland D, et al. Sulfonamide resistance in isolates of *Nocardia* spp. from a US multicenter survey. *J Clin Microbiol* 2012;50:670.

9: Moylett E.H., Pacheco S.E., Brown-Elliott B.A. Clinical experience with linezolid for the treatment of *Nocardia* infection. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):313–318.

10: John W. Wilson, Nocardiosis: Updates and Clinical Overview. *Mayo Clin Proc*. 2012 Apr; 87(4): 403–407.



TMP-SXT ‘ye ne kadar devam edelim?

- ✓ Klinik örneklerde bakterinin üremesi 2-7 gün arasında olabileceğinden iyi bir mikroskopik inceleme erken tedavi başlanması açısından çok önemlidir (11,12).
- ✓ Alınan klinik örneklerde Gram boyamasında nötrofillerle birlikte tipik dallanan çomak görünümünün saptanması, enfeksiyonun duyarlı ve ilk göstergesidir.
- ✓ Modifiye EZN ile boyanma özelliği ise morfolojik olarak benzeyen diğer aktinomiçeslerden ayrılmasını sağlar (7,13,14).
- ✓ Bakteriyolojik doğrulama kesin tanı için önemlidir (14).

11: Brown JM, McNeil MM. Nocardia, Rhodococcus, Gordonia, Actinomadura, Streptomyces, and other aerobic actinomycetes. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC, eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th ed. Washington, DC: American Society for Microbiology, 2005: 502-31.

12: Beaman BL, Beaman L: Nocardia species: host-parasite relationships. *Clin Microbiol Rev.* 1994; 7(2): 213-64.

13: Brown-Elliott BA, Brown JM, Conville PS, Wallace RJ Jr. Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19(2): 259-82.

14: Saubolle MA, Sussland D. Nocardiosis: review of clinical and laboratory experience. *J Clin Microbiol.* 2003; 41(10): 4497-501

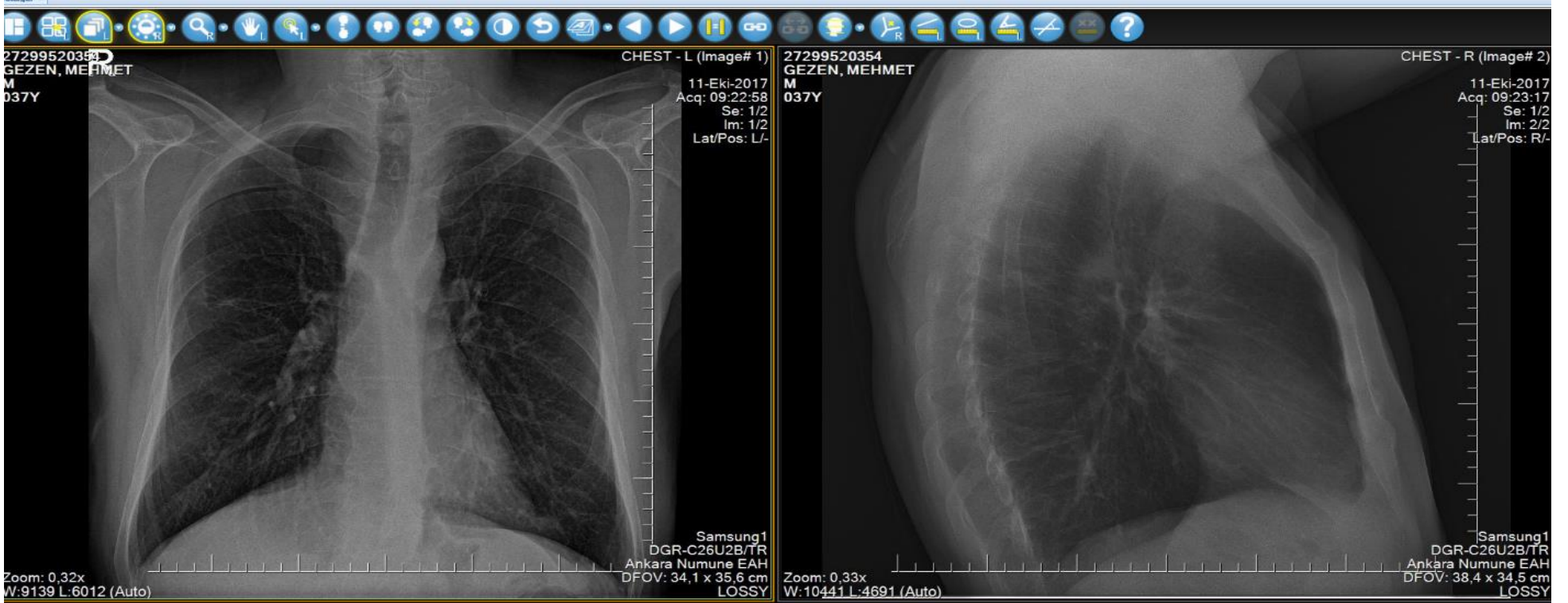


Hikayesi

- ✓ Tedavinin sekizinci ayında TMP-SXT ve vorikonazol tedavileri kesildi.
- ✓ Sekonder profilaksiye geçildi.
- ✓ Antimikrobiyal tedavi sonlandırıldıktan sonra hastanın klinik durumunda bozulma olmadı



Hikayesi



Başvurusunun on birinci ayı



Sonuç

- ✓ İmmünsüpressif tedavi alan hastaların febril ataklarında enfeksiyonların erken tanısı ve tedavisi hayat kurtarıcıdır
- ✓ Aspergillus ve nokardia enfeksiyonun birlikteliği nadir görülmekle birlikte her mikrobiyoloji laboratuvarında yapılabilen basit bir tanı metodu olan balgam boyamaları erken tanı ve tedavi açısından klinisyene yol gösterici olabilir
- ✓ Tanıda farklı etkenleri akılda tutmak, tanı algoritmalarını atlamamak, hastanın özellikleri belirterek laboratuvar ile iletişim içinde olmak işimize kolaylaştırıp nokardia ve aspergillus gibi tedavisi zor enfeksiyonlarda bile başarıımızı arttıracaktır



TEŞEKKÜRLER...