

Olgu 1

Sunan

Öğr. Gör. Dr. Aysun Benli

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Anabilim Dalı

Acil Servis'te Değerlendirme

- **Acil Servis'e** başvuran İstanbul'da yaşayan, Vanlı, elektrik tesisatçısı, evli ve iki çocuklu, 30 yaşında erkek, yaklaşık 2 aydan beri **halsizlik** hissettiğini belirtiyordu.
- Son bir ay içinde yedi **kilo kaybı** olmuştu.
- Bir hafta önce **ateş** ve **gece terlemesi** başlamıştı.
- Kronik hastalık öyküsü yoktu.
- İki yıldan beri **riskli cinsel davranış** tanımlıyordu.
- **Metamfetamin** kullanıyordu.

Acil Servis'te Değerlendirme

- Bilinç: Açık
- Genel durum: İyi
- Genel görünüm: Aktif ve koopere
- Yer, zaman ve kişi oryantasyonları: Tam
- Vücut sıcaklığı: 37.5°C
- Kan basıncı: 130/80 mmHg
- Nabız: 84/dakika, ritmik
- **Hepatomegali, splenomegali, yaygın lenfadenomegali**
- Başka bir FM bulgusu ∅

Acil Servis'te Değerlendirme

Hemogram

Lökosit: 6100/mm³

Hemoglobin: 7.4 gr/dl ▼

Hematokrit: %21.7

MCV: 86.3 fl

RDW: %15.6

Trombosit: 142 000/mm³ ▼

Nötrofil: 2800/mm³

Lenfosit: 1900/mm³

Monosit: 1300/mm³

Eozinofil: 100/mm³

Tam İdrar Tahlili

Dansite: 1.009

pH: 6

Glukoz: Negatif

Protein: Negatif

Bilirübin: Negatif

Ürobilinojen: Negatif

Keton: Negatif

Sediment: Lökosit/eritrosit Ø

Acil Servis'te Değerlendirme

Biyokimya

Glukoz: 84 mg/dl

Üre: 20 mg/dl

Kreatinin: 0.79 mg/dl

Na: 130 mmol/l ▼

K: 4.8 mmol/l

Albümin: 2.6 gr/dl ▼

T. protein: 7.3 gr/dl

CRP: 69 mg/l ▲

AST: 27 Ü/l

ALT: 19 Ü/l

GGT: 14 iÜ/l

ALP: 31 iÜ/l

T. bilirübin: 0.14 mg/dl

LDH: 163 iÜ/l

Acil Servis'te Değerlendirme

Toraks ve Karın BT

Çok sayıda patolojik
büyüklükte lenf
nodu

Hepatomegali

Splenomegali

Kısa Viral Seroloji

Anti-HCV: Negatif

HBsAg: Negatif

Anti-HBs: 1000 İÜ/lt

Anti-HIV: Yeni kan
örneğiyle viroloji
laboratuvarına sevki
uygundur.

Acil Servis'te Değerlendirme

- Acil Servis'teki değerlendirmesinde genel durumu iyi olan hasta, ertesi sabah **İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğine başvurmak üzere** evine gönderilmişti.
- Ateşi olursa **antipiretik** alması söylenmişti.
- Hasta, ertesi sabah İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nde değerlendirildi.

Poliklinikte Değerlendirme

- Poliklinikte değerlendirilen hasta, bir gün önce Acil Servis'e yaklaşık 2 aydan beri **halsizlik**, son bir ay içinde yedi **kilo kaybı**, bir hafta önce başlayan **ateş** ve **gece terlemesi** yakınmalarıyla başvurmuştu.
- **Hepatomegali, splenomegali, yaygın lenfadenomegali, bisitopeni, CRP artışı ve anti-HIV pozitifliği** saptanmıştı.
- Hasta, yönlendirildiği İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniğinde ertesi sabah değerlendirildi.
- Yukarıdaki öyküsüne ek olarak yeni başlayan **baş ağrısı** ve **karın ağrısı** da tanımlandı.

Özgeçmişi, Soygeçmişi, Kötü Alışkanlıkları, İlaç Kullanımı

- Kronik bir hastalık öyküsü: Ø
- Tüberküloz temas öyküsü: Ø
- Seyahat öyküsü: Ø
- Hayvan teması öyküsü: Ø
- Taze peynir tüketme öyküsü: Ø
- Riskli cinsel davranış öyküsü → 2 yıldır
- Metamfetamin kullanımı öyküsü → 2 yıldır

Fizik Muayene Bulguları

- Bilinç: Açık
- Genel durum: İyi
- Genel görünüm: Aktif ve koopere
- Yer, zaman ve kişi oryantasyonları: Tam
- Vücut sıcaklığı: 38.5°C ▲
- Kan basıncı: 130/80 mmHg
- Nabız: 110/dakika, ritmik ▲

Fizik Muayene Bulguları

- Boy: 168 cm
- Vücut ağırlığı: 62 kg
- Ödem: Ø
- İkter: Ø
- Syanoz: Ø
- Lenfadenomegali: Her iki servikal, aksiller ve inguinal bölgelerde → 2-3 cm, ağrısız ve mobil

Fizik Muayene Bulguları

Kardiyovasküler sistem

- S1 ve S2: Normal
- Venöz dolgunluk: Ø
- Hepatojüğüler reflü: Ø
- Periferik nabızlar: Palpabl

Solunum sistemi

- Solunum sayısı: 18/dakika
- SaO₂: %98 (oda havası)
- Oskültasyon: Her iki akciğer solunuma eşit katılıyor. Ral ve ronküs duyulmadı. Her iki kostofrenik sinüs açık.

Fizik Muayene Bulguları

Sindirim sistemi

- Oral mukoza: Normal
- Karın: Distantü
- Palpasyon: **Sağ üst kadran → Duyarlılık**
Hepatomegali → 6 cm. Splenomegali → 4 cm. Kitle ∅
- Perküsyon: **Traube alanı → Kapalı. Asit ∅**
- Oskültasyon: Barsak sesleri → Normoaktif

Ürogenital sistem: Özellik ∅

Lokomotor sistem: Özellik ∅

Sinir sistemi: Özellik ∅

Laboratuvar Bulguları

Biyokimya

Glukoz: 84 mg/dl

Üre: 20 mg/dl

Kreatinin: 0.79 mg/dl

AST: 27 Ü/lt

ALT: 19 Ü/lt

GGT: 14 İÜ/lt

ALP: 31 İÜ/lt

T. bilirübin: 0.14 mg/dl

LDH: 163 İÜ/lt

Albümin: 2.6 gr/dl ▼

T. protein: 7.3 gr/dl

Na: 130 mmol/lt ▼

K: 4.8 mmol/lt

Ca (düz.): 8.8 mg/dl

P: 2.1 mg/dl ▼

Mg: 0.73 mg/dl ▼

Ürik asid: 3.2 mg/dl

Demir: 23 µg/dl ▼

TDBK: 147 µg/dl ▼

Ferritin: 38 ng/ml

Vit. B₁₂: 131 pg/ml ▼

Folik asid: 3.1 ng/ml ▼

TSH: 3.2 mÜ/lt

Kolesterol: 77 mg/dl

LDL: 2 mg/dl ▼

HDL: 54 mg/dl

Trigliserid: 373 mg/dl ▲

Kreatin kinaz: 14 Ü/lt

CRP: 69 mg/lt ▲

Prokalsitonin: 0.7 ng/ml ▲

Haptoglobulin: 189 mg/dl

Retikülosit: %1.3

Poliklinikte Değerlendirme

- 30 yaş, ♂
- **Anti-HIV pozitifliği**
- Yaklaşık 2 aydan beri **halsizlik**, son bir ay içinde yedi **kilo kaybı**, bir hafta önce başlayan **ateş** ve **gece terlemesi**
- Yeni başlayan **baş ağrısı** ve **karın ağrısı**
- **Hepatomegali, splenomegali, yaygın lenfadenomegali**
- Bisitopeni, akut faz reaktanlarında artış, hipoalbüminemi
- **Nasıl ilerleyelim?**

Poliklinikte Değerlendirme

- HIV doğrulama testiyle birlikte serolojik ve moleküler testler istendi.

Anti-CMV IgM ve IgG

Anti-EBV VCA IgM ve IgG

Anti-VZV IgM ve IgG

Anti-*Toxoplasma* IgM ve IgG

Parvovirus B19 DNA

EBV DNA

CMV DNA

HIV doğrulama testi

Plazma HIV RNA

HIV genotipik direnç testi

Mutlak CD4 sayısı

HLA-B*5701 testi

TPHA ve RPR

- Serumda **kriptokok antijen testi** yapıldı → **Pozitif**
- İleri inceleme ve tedavi için İnfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne **yatırıldı**.

Klinik Seyir ve Tedavi

- Ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) ve baş ağrısı vardı.
 - Meninks iritasyon bulgusu: \emptyset
 - Kranyal BT ve difüzyon ağırlıklı MR: LP için bir kontrindikasyon (yer kaplayan lezyon, hidrosefali) saptanmadı.

Klinik Seyir ve Tedavi

- Lomber ponksiyon yapıldı.

BOS İncelemesi

Renk/Görünüm: Renksiz/Berrak

Hücre: Ø

Glikoraşı/Glisemi: 67/81 mg/dl

Total protein: 27 mg/dl

LDH: 19 İÜ/lit

Laktat: 1.73 mmol/lit

Multipleks PCR: Negatif

Çini mürekkebi: Negatif

Kriptokok antijeni: Negatif

Gram boyaması: Negatif

ARB: Negatif

Parazit incelemesi: Gönderildi

Klinik Seyir ve Tedavi

- Hangi tanıyı / tanıları koyalım?
- Bir tedavi başlayalım mı?

Klinik Seyir ve Tedavi

- Kriptokok antijenemisi / menenjitisi?
→ **Lipozomal amfoterisin B** 5 mg/kg/gün İV
+ **Flukonazol** 800 mg/gün İV
- İstenen bazı testler sonuçlandı.

Serolojik ve Moleküler Testler

Anti-CMV IgM: Negatif

Anti-CMV IgG: **Pozitif**

Anti-EBV VCA IgM: Negatif

Anti-EBV VCA IgG: **Pozitif**

Anti-*Toxoplasma* IgM: Negatif

Anti-*Toxoplasma* IgG: **Pozitif**

Parvovirus B19 DNA: Negatif

EBV DNA: 616 kopya/ml ▲

CMV DNA: 534 kopya/ml ▲

RPR: **Pozitif**

TPHA: **Pozitif**

Klinik Seyir ve Tedavi

- Latent Sifilis / Nörosifilis? → **Penisilin G** 6×4 milyon Ü/gün İV
- PCP profilaksisi → **Ko-trimoksazol** 800+160 mg/ haftada üç gün
- MAC profilaksisi → **Azitromisin** 1200 mg/haftada bir gün
- Vitamin B₁₂ eksikliği → **Benexol® B12** tab. 1×1
- Folat eksikliği → **Folbiol®** tab. 1×1

Klinik Seyir ve Tedavi

- Semptomatik tedaviye karşın ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) ve baş ağrısı sürdü.
- BOS parazitolojik incelemesinde **trofozoit benzeri yapılar** görüldüğü öğrenildi.

Klinik Seyir ve Tedavi

- Bu mikroskopik bulguyu nasıl yorumlayalım?

Klinik Seyir ve Tedavi

- Olası serebral toksoplazmoz
→ Ko-trimoksazol 2×5 mg/kg/gün (TMP) İV +
Klindamisin 4×600 mg/gün İV

Klinik Seyir ve Tedavi

- İstenen / yinelenen bazı testler sonuçlandı.

BOS İncelemeleri

TB PCR: Negatif

Toxoplasma PCR: Negatif

RPR: Negatif

Sitoloji: Negatif

Kültür (bakteri/mantar):

Negatif

Kan İncelemeleri

HIV doğrulama testi: **Pozitif**

HIV RNA: 13×10^6 kopya/ml ▲

Mutlak CD4: 158/ μ l ▼

HLA-B*5701 testi: Negatif

CRP: 110 mg/lit ▲

Prokalsitonin: 4 ng/ml ▲

Ferritin: 1200 ng/ml ▲

CMV DNA: 1950 kopya/ml ▲

EBV DNA: 430 kopya/ml

Klinik Seyir ve Tedavi

- BOS'ta *Toxoplasma* PCR testi negatif bulunması üzerine → olası **serebral toksoplazmoz** için başlanan Ko-trimoksazol İV + Klindamisin İV kesildi.
- **CMV viremisinde yaklaşık 4 kat artış** saptanması üzerine → olası **CMV hastalığı** için **Gansiklovir 2×5 mg/kg/gün İV** başlandı.
- Mutlak CD4 sayısı 158/ μ l olarak bulunması üzerine → Azitromisin profilaksisi sonlandırıldı.
→ Ko-trimoksazol profilaksisine devam edildi.

Klinik Seyir ve Tedavi

- Antiretroviral tedavi (ART) başlasak mı?

Klinik Seyir ve Tedavi

- Antiretroviral tedavi (ART), **immün rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu (IRIS)**'na neden olmamak için, özellikle eşlik eden **kriptokok menenjit**i kontrol altına alınana dek ertelendi.

Klinik Seyir ve Tedavi

Koagülasyon Testleri

aPTT: 29.7 saniye

INR: 1.28

Fibrinojen: 368 mg/dl

Periferik Yayma

Eritrositler → Hipokrom ve mikrositer (anizositoz, poikilositoz, şiştosit, sferosit: ∅)

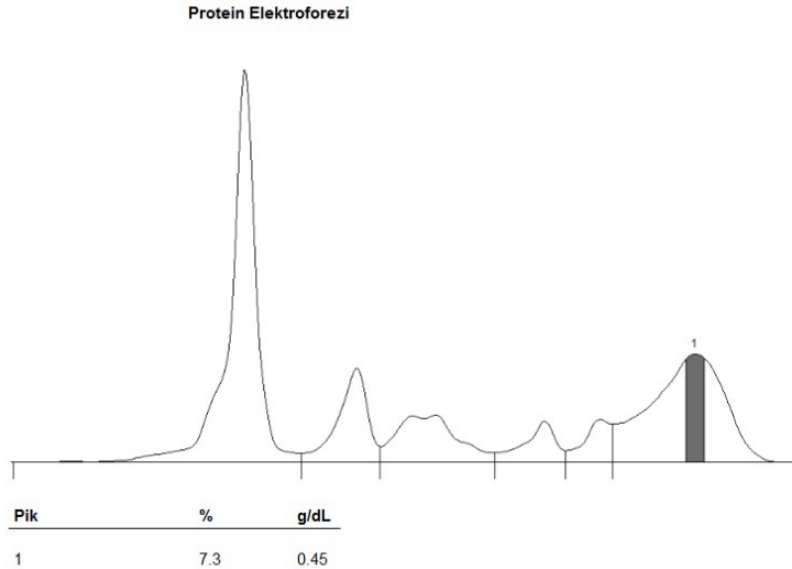
Trombosit sayısı → Yeterli

Lenfositler → Olgun

Atipik hücre: ∅

Klinik Seyir ve Tedavi

Serum Protein Elektroforezi



Albümin: 2.4 gr/dl ▼

Alfa₁: 0.7 gr/dl ▲

Alfa₂: 0.7 gr/dl

Beta₁: 0.3 gr/dl ▼

Beta₂: 0.3 gr/dl

Gamma: 1.9 gr/dl ▲

Klinik Seyir ve Tedavi

Görüntüleme: Toraks + Karın BT

- Acil Servis'e başvurduğunda yapılan Toraks + Karın BT raporu çıktı
→ **Çok sayıda patolojik büyüklükte lenf nodu**
- Mediastinal ve hiler istasyonlarda büyüğü subkarinal alanda 14×15 mm, sol hiler bölgede 15×8 mm, sağ hiler bölgede 18×11 mm
- Her iki **aksiller** bölgede büyüğü solda **26×19 mm**, sağda 26×13 mm çok sayıda lenf nodu
- Paraaortokaval alanda büyüğünün kısa aksı 12 mm, mezenterik alanda büyüğünün kısa aksı 14 mm
- Her iki parailyak ve inguinal bölgede büyüğünün aksı sol inguinal kanalda 26 mm
- **Karaciğer ve dalak (kranyokaudal uzunluk): 21 cm ve 17 cm**

Tanımlar

- **HIV enfeksiyonu (AIDS)**
- **Nörosifilis?**
- **Kriptokok antijenemisi / menenjitisi?**
- **CMV viremisi / hastalığı?**
- ...

Klinik Seyir ve Tedavi

- Semptomatik tedaviye karşın ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) ve baş ağrısı sürdü.
- Hematoloji konsültasyonu → Kemik iliği incelemesi planlandı.
 - Granülomatöz infeksiyonlar (TB vb.)
 - Viseral layşmanyaz
 - Hodgkin dışı lenfoma
 - Malign infiltrasyon
 - Hemofagositoz

Klinik Seyir ve Tedavi

- Viseral layşmanyaz düşünmeli miyiz?
- Nasıl doğrularız / dışlarız?

Klinik Seyir ve Tedavi

- Kemik iliği incelemesi yapıldı.

Aspirasyon

Myelogram: Yapılamadı

Görünüm: Hücreden fakir

İnfiltratif / Atipik hücre: Ø

Hemofagositoz: Ø

Leishmania amastigotu: Ø

Leishmania kültürü: Negatif

ARB: Negatif

TB PCR: Negatif

- Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Laboratuvarı
→ Anti-*Leishmania infantum*: Negatif

Klinik Seyir ve Tedavi

- Tüberkülin deri testi → PPD (5 TU/0.1 ml): 0 mm
- Balgamda ARB: Negatif
- İshal başladı → 3-4 kez/gün, sulu, kan/mukus ∅

Dışkı İncelemesi

Glutamat dehidrogenaz (GDH) testi: Negatif

Clostridium difficile toksin A/B: Negatif

Dışkı mikroskopisi: PNL ∅, protozoon ve kisti ∅

Dışkı kültürü: Negatif

Klinik Seyir ve Tedavi

- Meninks iritasyon bulgusu: \emptyset
- Lomber ponksiyon ilkinden 2 gün sonra yinelendi.

BOS İncelemesi

Renk/Görünüm: Renksiz/Berrak

Hücre: 27 Mononükleer + 5 PML/ μ l ▲

Glikoraşı/Glisemi: 62/81 mg/dl

Total protein: 71 mg/dl ▲

LDH: 19 İÜ/lt

Laktat: 1.63 mmol/lt

Klinik Seyir ve Tedavi

- Hangi tanıyı / tanıları koyalım?
- Başka bir tedavi başlayalım mı?

Tanımlar

- **HIV enfeksiyonu (AIDS)**
- **Nörosifilis?**
- **Kriptokok antijenemisi / menenjitisi?**
- **CMV viremisi / hastalığı?**
- ...

Klinik Seyir ve Tedavi

- Göz konsültasyonu → Oküler sifilis ya da CMV retiniti lehinde bir bulgu saptanmadı.
- **Sekizinci güne gelindiğinde** antipiretik (parasetamol / naproksen) altında hastanın ateşi sürdü.
- Karın distansiyonu ve ağrısı artan hastanın genel durumu biraz daha bozuldu.
- Yinelenen bazı testler sonuçlandı.

CRP: 177 mg/lit ▲

Prokalsitonin: 46 ng/ml ▲

Ferritin: 3800 ng/ml ▲

EBV DNA: ∅

Klinik Seyir ve Tedavi

Hemogram

Lökosit: 10 000/mm³

Hemoglobin: 6.8 gr/dl ▼

Hematokrit: %21

MCV: 83.3 fl

RDW: %17.1

Trombosit: 35 000/mm³ ▼

Nötrofil: 8700/mm³ ▲

Lenfosit: 500/mm³ ▼

Monosit: 800/mm³

Eozinofil: 0/mm³

Eritrosit sedimentasyon

hızı: 149 mm/saat ▲

Biyokimya

Glukoz: 152 mg/dl ▲

Üre: 49 mg/dl

Kreatinin: 1.02 mg/dl

AST: 20 Ü/lit

GGT: 54 İÜ/lit

ALP: 120 İÜ/lit

T. bilirübin: 0.28 mg/dl

LDH: 212 İÜ/lit

Albümin: 1.9 gr/dl ▼

T. protein: 5.7 gr/dl ▼

Periferik Yayma

Eritrositler → Hipokrom ve mikrositer (şiştosit: Ø, sferosit: Ø)

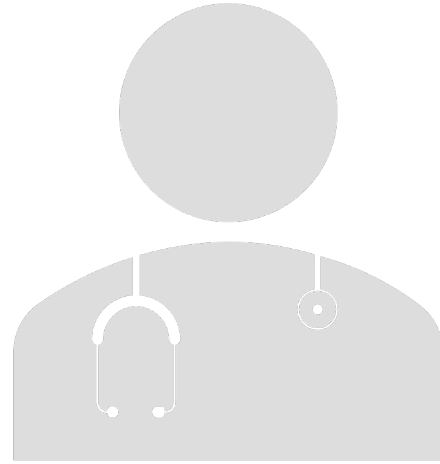
Trombositopeni → Gerçek

Lenfositler → Aktive/Olgun

Nötrofiller → Hipersegmente

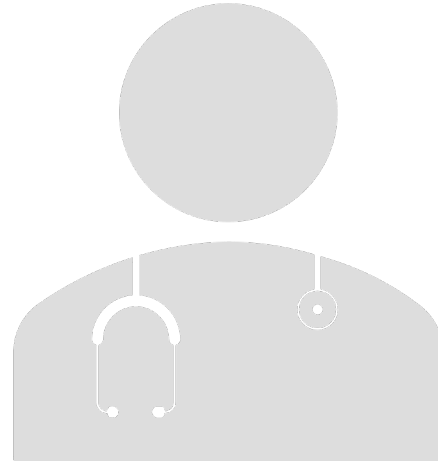
Atipik hücre: Ø

Ayırıcı Tanı



Ayırıcı Tanı

- Jarisch-Herxheimer reaksiyonu
- Sepsis
- Disemine tüberküloz
- Hemofagositik lenfohistiyositoz
- Makrofaj aktivasyon sendromu



- Lenfoproliferatif hastalık
- Malignite
- Konnektif doku hastalığı
- Vaskülit
- EBV infeksiyonu
- Viseral layşmanyaz

Klinik Seyir ve Tedavi

- Penisilin G (24 milyon ünite/gün)
→ Tedavi 14. güne tamamlanıp kesildi.
- Üçüncü haftada yinelenen **serum kriptokok antijen testi negatif** bulundu.
→ L-AmB kesildi.
→ Flukonazol 400 mg/gün PO olarak devam edildi.
- Yatışının 3. haftasında Abakavir (ABC) 600 mg / Lamivudin (3TC) 600 mg / Dolutegravir (DTG) 50 mg başlandı.
→ **Triumeq[®]** tab. 1×1

Klinik Seyir ve Tedavi

- Kestiğimiz / başladığımız tedaviler acaba uygun mu?

Klinik Seyir ve Tedavi

- Dışlanmamış olan mikobakteriyel (**TB/MAC**) bir fırsatçı infeksiyon için bir **rifamisin** (RIF/RBT) kullanılması gerekebilecekti.
→ ART olarak Biktegravir (BIC) / Emtrisitabin (FTC) / Tenofovir Alafenamid (TAF) yeğlenmedi.
- Semptomatik tedaviye karşın ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) sürdü.

Klinik Seyir ve Tedavi

- Sekiz HLH-2004 tanı ölçütünden **beşi** karşılanıyordu.
 - ✓ 1. Ateş
 - ✓ 2. Splenomegali
 - ✓ 3. Sitopeni (3 hücre serisinden ≥ 2 'si)
 - ✓ Hemoglobin < 9 gr/dl
 - Nötrofil $< 1000/mm^3$
 - ✓ Trombosit $< 100\ 000/mm^3$
 - ✓ 4. Hiperferritinemi ≥ 500 ng/ml
 - ✓ 5. Hipertrigliseridemi ve/veya hipofibrinojenemi
 - ✓ Trigliserid (açlık) ≥ 265 mg/dl
 - Fibrinojen < 150 mg/dl
 - 6. Solübl interlökin-2 reseptörü (sCD25) > 2400 Ü/ml
 - 7. Kemik iliği, dalak ya da lenf nodunda hemofagositoz
 - 8. NK hücre aktivitesinin olmaması ya da düşük olması
- **Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)** olarak değerlendirildi.

Klinik Seyir ve Tedavi

- Hematoloji konsültasyonu: **HLH-2004** protokolü uygulanmasına karar verildi.
- Hastanın immünosüprese olması göz önünde bulundurularak **steroid monoterapisi** başlandı.
→ **Deksametazon 10 mg/gün İV**

Klinik Seyir ve Tedavi

PET/BT

PET/BT raporu çıktı.

- Bilateral **servikal** zincirde tüm lenfatik istasyonlarda (SUD_{maks} : 5.3), bilateral **oksipital** alanda birkaç odak halinde ve **submental** alanda yaklaşık 18×16 mm'ye ulaşan (SUD_{maks} : 3.2), **bilateral supraklaviküler** alanda (SUD_{maks} : 3.05) çok sayıda bir kısmı **birleşme eğiliminde**,
- Bilateral **aksiller** zincirde sağda büyüğü yaklaşık 18×10 mm (SUD_{maks} : 3.3), solda **29×14 mm**'ye ulaşan (SUD_{maks} : 2.8) **konglomere** görünümde,
- **Mediastende** büyüğü sağ alt paratrakeal alanda içerisinde **nekrozu düşündüren** hipodens komponent içeren yaklaşık 15×9 mm boyutlara ulaşan olmak üzere, bilateral **üst ve alt paratrakeal, subkarinal** ve bilateral **hiler** (SUD_{maks} : 2.6),
→ hafif-orta düzeyde **hipermetabolik lenf nodları** gözlenmiştir.

Klinik Seyir ve Tedavi

PET/BT

- **Karaciğerde** FDG dağılımı hafif heterojenite göstermekle birlikte eşzamanlı kontrastsız BT kesitlerinde net sınır veren **lezyon saptanmamıştır**.
- Dalak boyutları artmış olup, **dalakta aktivite tutulumu** karaciğere göre difüz tarzda artmıştır (=RES aktivasyonu).
- Çölyak düzeyde, periportal alanda, böbrek hilusu düzeyinde sol paraaortik alandan başlayarak **abdominal ve pelvik** lenfatik istasyonlar boyunca en belirginleri bilateral **eksternal ilyak** zincirde solda yaklaşık 19×12 mm'ye ulaşan **hipermetabolik lenf nodları** gözlenmiştir (SUD_{maks}: 3.7).
- Bilateral **femoroinguinal** bölgede **konglomere** görünümde büyükleri solda yaklaşık 27×14 mm ye ulaşan çok sayıda **hipermetabolik lenf nodu** gözlenmiştir (SUD_{maks}: 2.7). Bilateral **femoral** bölgede benzer şekilde **hipermetabolik lenf nodları** saptanmıştır (SUD_{maks}: 3.0).
- Ayrıca alt ekstremitelerde görüntülerinde bilateral **popliteal** bölgede sağda belirgin olmak üzere hafif **hipermetabolik lenf nodları** saptanmıştır (SUD_{maks}: 2.4).
- **İskelet sisteminde** aksiyel ve apandiküler iskelette **FDG tutulumunda difüz artış** gözlenmiştir (=reaktif kemik iliği).

Klinik Seyir ve Tedavi

- Hastamızın fizik muayene ve karın BT'de saptanmış **hepatosplenomegali** ve **yaygın lenfadenomegalileri** vardı.
- **Bu PET/BT bulgularından sonra nasıl ilerlemeliyiz?**

Klinik Seyir ve Tedavi

- Görüntülenen en uygun lenf nodlarından **biyopsi** yapılması planlandı.
 - Servikal zincir → Kesici iğne (Tru-Cut®) biyopsisi
 - Aksiller zincir → Eksizyonel biyopsi
- Trombosit sayısı replasmanlara karşın 50 000/mm³ üstüne çıkarılamadı.
- Sol aksilladaki lenf nodundan (~3 cm) **ince iğne aspirasyonu** yapılabildi.

Klinik Seyir ve Tedavi

- Özellikle karaciğer testlerinde hızla artan değerler gözlemlendi.

Biyokimya

Glikoz: 188 mg/dl ▲
Üre: 81 mg/dl ▲
K: 5.3 mmol/l ▲
AST: 101 Ü/l ▲
ALT: 75 Ü/l ▲
ALP: 374 İÜ/l ▲
GGT: 227 İÜ/l ▲
Direkt bilirubinemi: 2.35 mg/dl ▲

- Kolanjiyopati: HLH?, HIV?, CMV,? *Cryptosporidium*?
 - USG: Safra yolları normal
 - Üst karın MR ve MRCP: Safra yolları normal.
Karaciğer 24 cm ▲. Dalak 19 cm ▲.
- Gastroenteroloji konsültasyonu: Urso-deoksikolik asid 15 mg/kg başlandı.

Klinik Seyir ve Tedavi

- Ateş ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$) steroid tedavisinin 7. gününde de sürdü.
- Ateşi yüksek seyreden düşkün durumdaki hastada depresif semptomlar gelişti.
- Psikiyatri konsültasyonu: Majör depresif bozukluk düşünüldü → Zestat[®] 15 mg tab. 1×1

Klinik Seyir ve Tedavi

- Sık aralıklarla yapılan eritrosit ve trombosit replasmanlarına karşın anemi (**hemoglobin: 6.5 gr/dl ▼**) ve **trombositopeni (14 000/mm³ ▼)** derinleşmeye devam etti.
- Gansiklovir → Sitopeniyi artırabileceği için kesildi.
- Sol aksilladaki lenf nodundan yapılan **ince iğne aspirasyonunun** sitoloji raporu çıktı.
→ **Atipik lenfoid hücreler: Lenfoma?**

Klinik Seyir ve Tedavi

- Kemik iliği biyopsisinin patoloji raporu çıktı.

Biyopsi

Hiperselüler görünüm

Her üç seride hiperplazi

Orta derecede retikülin lif
artışı

Politipik karakterde
plazmositoz

Lenfoproliferatif hastalık
bulgusu: Ø

Hemofagositoz: Ø

PAS, Giemsa ve EZN: Negatif

Granülomatöz hastalık: Ø

Klinik Seyir ve Tedavi

- İshal 3. haftada da şiddetlenerek sürdü
→ **10-12 kez/gün**, sulu, kan/mukus Ø

Dışkı İncelemesi

Glutamat dehidrogenaz (GDH) testi: Negatif

Clostridium difficile toksin A/B: Negatif

Entamoeba histolytica antijeni: Negatif

Cryptosporidium spp. antijeni: Negatif

Dışkı mikroskopisi: PNL Ø, protozoon ve kisti Ø

Dışkı kültürü: Negatif

Klinik Seyir ve Tedavi

- Hematoloji konsültasyonu: **Steroid tedavisine yanıtız HLH**
 - Deksametazon + **Etoposid** 100 mg/m²
- Kombinasyon tedavisinin 3. günündeki ikinci **Etoposid** dozundan sonra
 - Mutlak nötrofil sayısı: 0/mm³
- Üçüncü Etoposid dozu atlandı.
- **Filgrastim** (human G-CSF) 30 mlU 1×1 SC (3 gün)
 - Nötrofil 1300/mm³

Klinik Seyir ve Tedavi

- Üçüncü ve dördüncü Etoposid dozlarına tedavinin 7. ve 14. günlerinde devam edildi.
- Pansitopeni, dördüncü Etoposid dozundan sonra düzelmeye başladı.
 - Lökosit: $3300/\text{mm}^3$
 - Hemoglobin: 7.3 gr/dl
 - Trombosit: $381\ 000/\text{mm}^3$
- Trombosit sayısı yükselince
 - sol aksilladaki **2 lenf nodu** (3 cm ve 2 cm) **eksizyonel olarak çıkarıldı.**
 - ertelenen **rektosigmoidoskopi** yapılabildi.

Klinik Seyir ve Tedavi

- Rektosigmoidoskopi: Eritemli alanlar
- Biyopsi: Kriptit, kript absesi ve kript distorsiyonuyla birlikte → immün reaksiyon gösteren **CMV koliti**
- Yeniden Gansiklovir 2×5 mg/kg/gün İV başlandı.



Klinik Seyir ve Tedavi

- ART'nin 4. haftasına gelindiğinde ateş kırıldı.
→ Antipiretik gereksinimi kalmadı.
 - HIV RNA: Başlangıçta 13×10^6 kopya/ml iken 384 kopya/ml ▼
 - Mutlak CD4: Başlangıçta $158/\mu\text{l}$ iken $145/\mu\text{l}$
- Karın ağrısı ve sağ üst kadranda duyarlılığı hafifledi.
- Yeniden inatçı bir trombositopeni ve replasman gereksinimi gelişti.
 - Lökosit: $14\,300/\text{mm}^3$ ▲
 - Hemoglobin: 8.7 gr/dl ▼
 - Trombosit: $25\,000/\text{mm}^3$ ▼
- Etoposid, başlandıktan 4 hafta sonra beşinci ve son kez uygulandı.
- Dekametazon 10 mg/gün İV olarak devam edildi.

Klinik Seyir ve Tedavi

- Eksizyonel biyopsi yapılan lenf nodlarının patoloji raporu çıktı.
 - Histopatolojik inceleme → **Kaposi sarkomu infiltrasyonu**
 - İmmünohistokimyasal inceleme → **HHV8-pozitif**
- Tıbbi Onkoloji konsültasyonu: **HLH** tedavisi için **Etoposid** İV uygulanmış olan hastanın **Kaposi sarkomunun** tedavisinde de aynı ajanın oral formu yeğlendi.
→ **Etoposid** kapsül 2×50 mg

Tanımlar

- **HIV enfeksiyonu (AIDS)**
- **Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)**
- **Nörosifilis?** 
- **Kriptokok antijenemisi / menenjitisi?** 
- **CMV koliti**
- **Kaposi sarkomu**

Klinik Seyir ve Tedavi

- Hasta, 8 haftayı bulan izlem ve tedavisi sonunda **kısmi bir düzelmeye** taburcu edildi.
- **Taburcu olduğu sırada** hastanın pansitopenik olan değerleri her üç seride de belirgin olarak yükselmişti.
 - Lökosit: 11 500/mm³
 - Nötrofil: 9300/mm³
 - Lenfosit: 1900/mm³
 - Hemoglobin: 8.3 gr/dl
 - Trombosit: 223 000/mm³

Klinik Seyir ve Tedavi

Son Laboratuvar Bulguları

- CRP: 10.6 mg/lit ▲
- Prokalsitonin: 0.7 ng/ml
- Ferritin: 2428 ng/ml ▲
- ALP: 210 iÜ/lit ▲
- GGT: 364 iÜ/lit ▲
- Trigliserid: 731 mg/dl ▲

Taburculuk Sonrası İzlem

- **ART** → **ABC/3TC/DTG** altında İnfeksiyon Hastalıkları Polikliniği'nden izlenmesi planlandı.
- **HLH** → **Deksametazon** tablet azaltma şemasına göre kesilmek üzere sürdürülmesi öngörüldü.
- **CMV koliti** idame tedavisi → **Valgansiklovir** tablet 1×900 mg
- **Kriptokok menenjiti** konsolidasyon tedavisi → **Flukonazol** kapsül 400 mg/gün
- **PCP** profilaksisi → **Ko-trimoksazol** 800+160 mg/haftada üç gün
- **Kaposi sarkomu** tedavisi → **Oral etoposid** için Tıbbi Onkoloji Polikliniği'nden izlenmesi planlandı.

İkinci Yatışta Yakınması, Öyküsü ve Laboratuvar Bulguları

- Taburcu olduktan 10 hafta sonra ateş, ağız içinde yaralar ve yutma güçlüğü nedeniyle yatırıldı.
- ART 15. haftasına gelmişti.
 - (11. hafta): HIV RNA: 843 kopya/ml, CD4: 197/ μ l
- Kaposi sarkomu için verilen oral **Etoposid** tedavisini düzenli kullanmamıştı.
- Ağızdaki beyaz plaklar ve febril nötropeni için kültürleri alınarak **Kasprofungin** ve **Meropenem** başlandı.

Laboratuvar Bulguları

Lökosit: 2100/mm³▼

Hemoglobin: 12.8 gr/dl ▼

Nötrofil: 900/mm³ ▼

Lenfosit: 700/mm³ ▼

Trombosit: 392 000/mm³

CRP: 142 mg/lt ▲

Ferritin: 6797 ng/ml ▲

D-dimer: 1294 μ g/lt ▲

Prokalsitonin: 0.33 ng/ml

İkinci Yatışta Klinik Seyir ve Tedavi




- Dilde ülser → Biyopsi alındı: **Ülseröz kronik iltihap**
- Hematoloji ve onkoloji → Nötropeni için **Filgrastim** (Human G-CSF) önerdi.
- Trombosit sayısı hızla geriledi (14 000/mm³ ▼).
 - Planlanan üst GİS endoskopisi ertelendi.
- Ferritin (8674 ng/ml ▲) ve trigliserid (251 mg/dl ▲) değerleri de artma eğilimindeydi.
- **Ateşi** devam etti. **Hemofagositik lenfhistiyositoz (HLH) nüksü** düşünülerek
 - **Deksametazon** 2×8 mg İV başlandıktan ikinci gün sonra **Etoposid** 250 mg/gün İV eklendi.

İkinci Yatışta

Klinik Seyir ve Tedavi

- Ateşi düşen hastanın ishali başladı (6 kez/gün)
 - Dışkı kültürü: ***Salmonella enterica* serogrup C** üredi.
 - Siprofloksasin 2×400 mg İV
- Meropenem ikinci, kaspofungin üçüncü haftasında **kesildi**.
- Trombosit sayısı ilk haftada 30 000/mm³, ikinci haftada 300 000/mm³ değerine yükseldi.
- Kemik iliği biyopsisi ve PET/BT'si tekrarlandı
 - Kemik iliği biyopsisi → Özellik ∅
 - PET/BT → Servikal, mediastinal ve karın içi lenf nodlarında kayda değer FDG tutulumu saptanmadı. **Özofagus** trasesi boyunca **lineer FDG tutulumu**

Tanımlar

- **HIV enfeksiyonu (AIDS)**
- **Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)**
- **Nörosifilis?** 
- **Kriptokok antijenemisi / menenjitisi?** 
- **CMV koliti** 
- **Kaposi sarkomu**
- **Salmonelloz**

İkinci Yatışta Klinik Seyir ve Tedavi

- **Etoposid tedavisi**, ikinci yatışının ilk haftasından itibaren 5-7 gün arayla **4 kez** deksametazonla birlikte uygulandı.
- Hastadaki nükseden HLH tablosunun, HIV dışında ikincil tetikleyici durumunda olan **HHV-8'le ilişkili Kaposi sarkomunun** kontrol altına alınamamasına bağlandı.
- Üst GIS endoskopisi sırasında alınan biyopsilerin histopatolojik incelemesi:
 - Mide antrumu: **CMV immün reaksiyonu**
 - Mide fundusu: **Kaposi sarkomuyla uyumlu bulgular**
- Tıbbi onkoloji **Etoposid kapsül 2x50 mg** tedavisine devam önerdi.
 - Triumeq[®], Etoposid, Deksametazon (azaltma şemasıyla), Flukonazol, Valgansiklovir, Siprofloksasin tedavisi ve Ko-trimoksazol profilaksisiyle **taburcu edildi.**

Üçüncü Yatışta Yakınması, Öyküsü ve Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar Bulguları

- **5 hafta sonra halsizlik ve ishal** nedeniyle başvuran hasta, **nötropeni, ateş** ve **hipotansiyon** saptanarak üçüncü kez yatırıldı.
- Ayaktan izlendiği sırada **Deksametazon** ve **Siprofloksasin** kesilmiş, derinleşen lökopeni nedeniyle **Valgansiklovir** ve **Ko-trimoksazole** ara verilmiş, **Flukonazole** devam edilmiş, **Etoposid** aralıklı olarak kullanılmış ve izlendiği Tıbbi Onkoloji Polikliniğinde **Lipozomal doksorubisin** başlanması planlanmıştı
- **CMV DNA → 5260 İÜ/ml**
- **24. hafta → HIV RNA: 88 kopya/ml, CD4: 68/μl**

Lökosit: 930/mm³ ▼

Hemoglobin: 6.8 gr/dl ▼

Nötrofil: 650/mm³ ▼

Lenfosit: 130/mm³ ▼

Trombosit: 129 000/mm³ ▼

CRP: 410 mg/lit ▲

Ferritin: 29 777 ng/ml ▲

Prokalsitonin: >100 ng/ml ▲

Kreatinin: 3.7/dl ▲

eGFR: 21 ml/dak/1.73 m² ▼

Laktat: 3.9 mmol/lit ▲

Üçüncü Yatışta Klinik Seyir ve Tedavi

- **Sepsis** tablosunda olan hastaya kültürleri alındıktan sonra **Meropenem** 2×500 mg İV ve **Vankomisin** 1×1 gr İV başlandı.
- Hematoloji konsültasyonu → **Deksametazon** 2×8 mg İV
- **İkinci günde** hastanın genel durumu düzelmeye başladı → Ateşi düştü → eGFR normale dönmeye başladı.
- Dışkı kültürü: **Salmonella enterica serogrup C** üredi.
→ Antibiyotik tedavisi **Siprofloksasin** 2×400 mg İV olarak değiştirildi.
- CMV DNA: 2420 İÜ/ml (antiviral almıyor)
- Nötropeniden çıkan ateşi gerileyen hasta **Deksametazon 8 mg'a** düşürülerek onuncu günde kısmi düzelmeye taburcu edildi.
 - Tıbbi Onkoloji Polikliniğine kontrolüne gitmesi planlandı.
 - Triumeq®, Deksametazon (azaltma şemasıyla), Flukonazol, Valgansiklovir, Siprofloksasin tedavisi ve Ko-trimoksazol profilaksisiyle **taburcu edildi**.

Üçüncü Yataışta Son Laboratuvar Bulguları

Yedinci gün

Lökosit: 11 440/mm³ ▲

Hemoglobin: 9.3 gr/dl ▼

Nötrofil: 8820/mm³

Lenfosit: 1250/mm³

Trombosit: 207 000/mm³

Onuncu gün

Lökosit: 10 350/mm³ ▲

Hemoglobin: 9.6 gr/dl ▼

Nötrofil: 7700/mm³

Lenfosit: 880/mm³ ▼

Trombosit: 59 000/mm³ ▼

Üçüncü Taburculuk Sonrası İzlem

- Taburcu edildikten 4 gün sonra genel durumu bozularak **sepsis** tablosunda yeniden Acil Servis'e başvurdu.
- Geniş spektrumlu parenteral antibiyotik başlandı.
- Yoğun bakım konsültasyonu: Hipotansiyonu nedeniyle **YBÜ'de izlenmesi** önerildi.
- Sevk edildiği başka bir merkezin YBÜ'sünde **ex** olduğu öğrenildi.

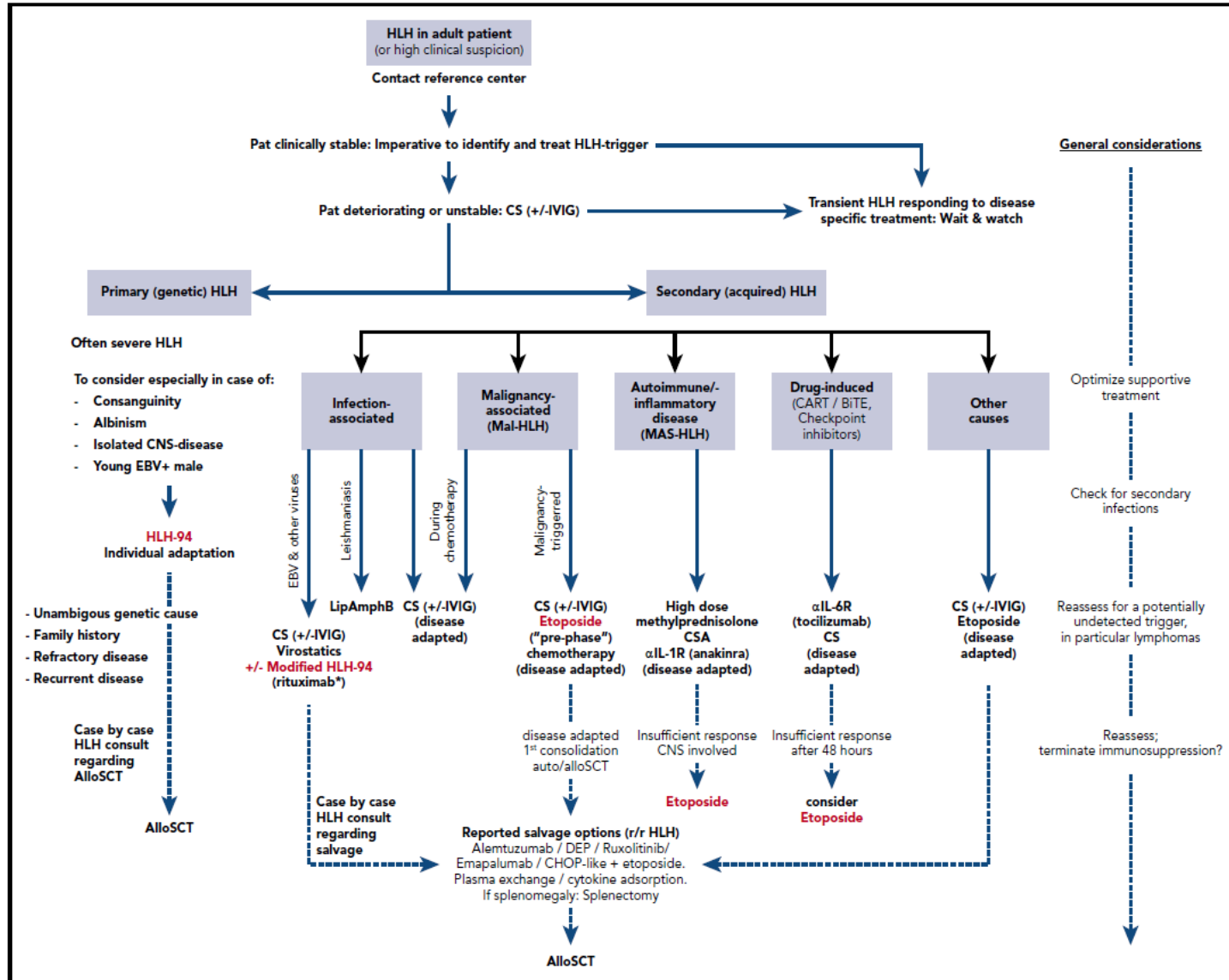
Hemofagositik Lenfohistiyositoz (HLH)

- **Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH)**, hematopoietik hücre fagositozuna ve aşırı inflamatuvar sitokin salınımına neden olan, düzensiz hiperaktif T-lenfositler ve makrofajlar tarafından yönlendirilen, nadir görülen yaşamı tehdit eden bir sendromdur
- **Genetik (primer HLH) veya edinsel (ikincil HLH)** olabilir
- Edinsel (ikincil) HLH izole patolojik olaylar tarafından indüklenen immünolojik düzensizliktir
 - İkincil tetikleyiciler: Enfeksiyonlar, maligniteler...
- Bu tablo otoinflamatuvar/otoimmün bozukluklar tarafından da indüklenebilir, bu durumda makrofaj aktivasyon sendromu (MAS veya MAS-HLH) olarak adlandırılır

Hemofagositik Lenfohistiyositoz (HLH)

- **Ateş, sarılık, lenfadenomegali, döküntü, jeneralize ödem, nörolojik defisitler ve hepatosplenomegali** gibi çeşitli klinik belirti ve semptomlarla kendini gösterebilir
- Yaygın laboratuvar bulguları
 - **Sitopeni**
 - Karaciğer sentez bozukluğu, **serum transaminazlarda artış**
 - **Ferritin, trigliserid artışı**
 - **Koagülopati** de görülebilir
 - BOS analizinde **protein artışı** ve **pleositoz** görülebilir
- Hem serumda hem de BOS'ta düşük düzeyde doğal öldürücü hücre (NK) aktivitesi ve yüksek düzeyde interlökin-2 reseptörü (CD25) içerir
- Histopatolojik incelemede, lenfositler ve aktive makrofajların birikimi görülür
 - Hemofagositik aktivitenin olmaması HLH'yi dışlamaz

Erişkin HLH Hastalarında Tedavi Algoritması



A Review of Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Patients With HIV

Hussam Tabaja,^{1,a,©} Amjad Kanj,^{2,a} Said'El Zein¹ Isin Yagmur Comba,¹ Omar Chehab,³ and Maryam Mahmood^{1,b}

¹Division of Infectious Diseases, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA, ²Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA, and ³Division of Internal Medicine, Johns Hopkins, Baltimore, Maryland, USA

Table 2. Distribution of Secondary Triggers Stratified by Outcome

	Total (n = 81)	Cure (n = 49)	Death (n = 32)
Median age (Q1–Q3), y	40 (33–48)	36 (31–45)	46 (39–53)
Known HIV before presentation, No. (%)	53 (65)	24 (49)	29 (91)
Median CD4 (Q1–Q3) cells/mm³	73 (17–157)	66 (17–138)	76 (16–202)
Acute retroviral syndrome, No. (%)	9 (11)	9 (18)	–
Immune reconstitution inflammatory syndrome, No. (%)	15 (19)	6 (12)	9 (28)
No HLH trigger other than HIV, No. (%)	12 (15)	8 (16)	4 (13)
Patients with viral infection/disease, No. (%)	43 (53)	25 (51)	18 (56)
EBV related, No. (%)	21 (26)	9 (18)	12 (38)
• Viremia w/out lymphoma	9 (11)	6 (12)	3 (9)
• With associated lymphoma	12 (15)	5 (10)	8 (25)
HHV8 related, No. (%)	17 (21)	11 (22)	6 (19)
• Viremia w/out KS, MCD, lymphoma	1 (1)	1 (2)	–
• With KS, MCD, or lymphoma	16 (20)	10 (20)	6 (19)
⊗ KS	11 (14)	5 (10)	6 (19)
⊗ MCD	6 (7)	4 (8)	2 (6)
⊗ Lymphoma	4 (5)	2 (4)	2 (6)
CMV related, No. (%)	6 (7)	6 (12)	–
• Viremia w/out organ disease	5 (6)	5 (10)	–
• CMV with organ disease	1 (1)	1 (2)	–
HSV related, No. (%)	3 (4)	2 (4)	1 (3)
• Viremia w/out organ disease	1 (1)	1 (2)	–
• HSV with organ disease	2 (2)	1 (2)	1 (3)
Other viral related, No. (%)	2 (2)	1 (2)	1 (3)
• Acute hepatitis B	1 (1)	–	1 (3)
• Parvovirus B19 AA	1 (1)	1 (2)	–
Patients with invasive fungal infection, No. (%)	20 (24)	15 (31)	5 (16)
<i>Cryptococcus neoformans</i> , meningitis, No. (%)	1 (1)	–	1 (3)
<i>Aspergillus fumigatus</i> , pulmonary, No. (%)	1 (1)	–	1 (3)
<i>Histoplasma capsulatum</i>, disseminated, No. (%)	14 (17)	13 (27)	1 (3)
<i>Penicillium marneffei</i> , disseminated, No. (%)	1 (1)	1 (2)	–
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia, No. (%)	2 (2)	1 (2)	1 (3)
Systemic fungal infections (NS), No. (%)	2 (2)	–	2 (6)
Patients with bacterial infection, No. (%)	12 (15)	7 (14)	5 (16)
Bacteremia, No. (%)	2 (2)	2 (4)	–
Bacterial pneumonia, No. (%)	1 (1)	–	1 (3)
<i>Ehrlichia chaffeensis</i> , No. (%)	1 (1)	–	1 (3)
<i>Bartonella henselae</i> , No. (%)	1 (1)	1 (2)	–
<i>Clostridioides difficile</i> , colitis, No. (%)	1 (1)	1 (2)	–
<i>Treponema pallidum</i> , No. (%)	1 (1)	1 (2)	–
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> complex, No. (%)	3 (4)	1 (2)	2 (6)
<i>Mycobacteria avium</i> complex, No. (%)	3 (4)	2 (4)	1 (3)
Patients with parasitic infection, No. (%)	4 (5)	3 (6)	1 (3)
<i>Toxoplasma gondii</i> , disseminated, No. (%)	1 (1)	–	1 (3)
<i>Leishmania species</i> , visceral, No. (%)	2 (2)	2 (4)	–
<i>Plasmodium falciparum</i> , No. (%)	1 (1)	1 (2)	–
Patients with primary malignancy, No. (%)	9 (11)	2 (4)	7 (22)
Lymphoma, No. (%)	8 (10)	2 (4)	6 (19)
Multiple myeloma, No. (%)	1 (1)	–	1 (3)