



Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları  
Anabilim Dalı

Hematoloji BD  
Olgu Sunumu

26 Temmuz 2018 Perşembe

Dr. Esra Ece



**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

Çocuk Hematoloji Servisi

Olgu Sunumu

Araş. Gör. Dr. Esra ECE

# **Olgu**

16 yaş 9 aylık erkek hasta

## **Yakınma**

- Ani gelişen nefes almada güçlük
- Morarma
- Öksürük

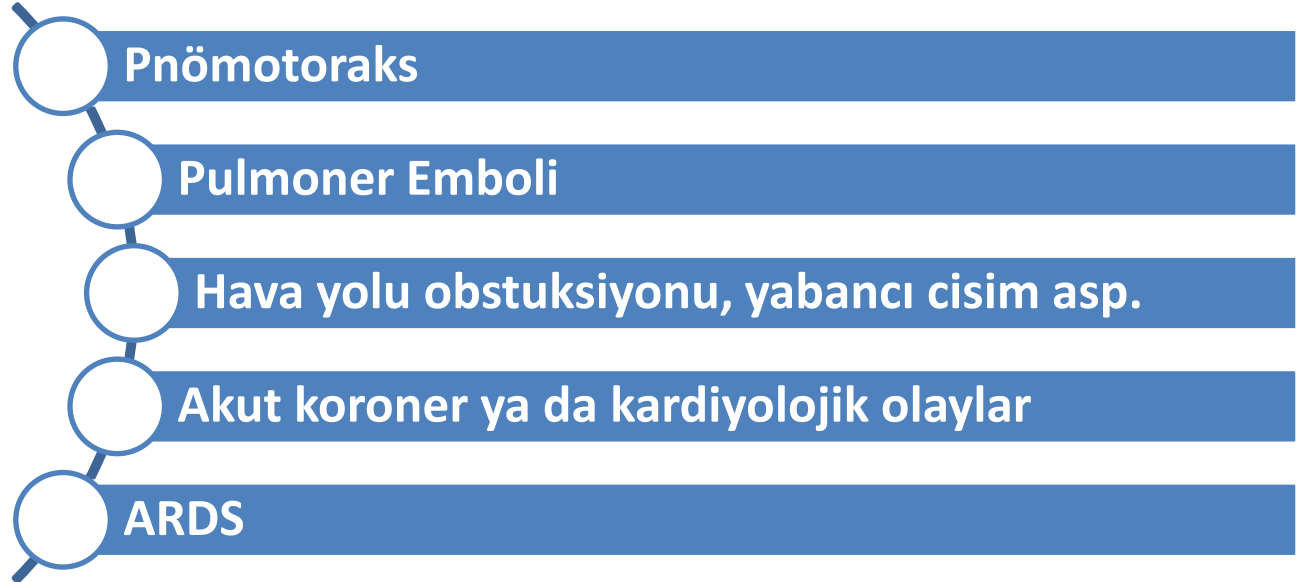
# Öykü

- 1 yıl önce **AML** tanısı almış, kemoterapi tedavisiyle sağlanan remisyonunun ardından, 10 ay önce kardeşinin periferik kanından **allojenik hematopoetik kök hücre nakli** yapılmış.
- Hastanın KİT sonrası 8.günde deri, 1.ayda gastrointestinal sistem ve göz bulgularıyla akut başlayan, sonrasında deri ve göz tutulumuyla devam eden kronik **Graft Versus Host Hastalığı (GVHD)** nedeniyle immunmodülatör tedavisi devam etmekteymiş.

- GDHH tedavisinin parçası olarak dış merkezde aldığı **Ekstrakorporeal fotoferéz** (*Psöralen ile etkileşime girmiş olan periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole A ile ışınlama sonrası hastaya tekrar verilmesi*) esnasında solunum sıkıntısının gelişmesi üzerine hemen merkezimizle iletişime geçilmiş.



- GDHH tedavisinin parçası olarak dış merkezde aldığı **Ekstrakorporeal fotoferes** (*Psöralen ile etkileşime girmiş olan periferik kan mononükleer hücrelerinin ultraviyole A ile ışınlama sonrası hastaya tekrar verilmesi*) esnasında solunum sıkıntısının gelişmesi üzerine hemen merkezimize iletişime geçilmiş.



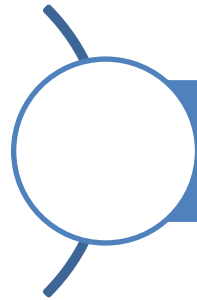
# Öyküyü derinleştirelim...

- Hastanın 1 ay önce KİT polikliniğindeki rutin izleminde karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselmenin devam ettiği normalin 10 katını aştığı görülerek **Bactrim** (Trimetoprim-Sulfametoksazol) profilaksisi kesilmek zorunda kalınmış.



# Öyküyü derinleştirelim...

- Hastanın 1 ay önce KİT polikliniğindeki rutin izleminde karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselmenin devam ettiği normalin 10 katını aştığı görülerek **Bactrim** (Trimetoprim-Sulfametoksazol) profilaksisi kesilmek zorunda kalınmış.



Pneumocystis Jirovecii Pnömonisi



# Öyküyü derinleştirelim...

- Hastanın, geçen hafta KİT polikliniğinde solunum sıkıntısı ve dinlemeyle asimetrik havalanma azlığı fark edilmiş.
- Muayenesi ve kan sonuçları değerlendirildikten sonra Toraks BT istenmiş. Genel durum ve satürasyon izlemi için hematoloji servisine yatırılmak üzere yönlendirilmiş.
- Çekilen BT ön yorumunda: **Sol pulmoner arter alt lob uç dalında dolum defekti**



# Öyküyü derinleştirelim...

- Hastanın, geçen hafta KİT polikliniğinde solunum sıkıntısı ve dinlemeyle asimetrik havalanma azlığı fark edilmiş.
- Muayenesi ve kan sonuçları değerlendirildikten sonra Toraks BT istenmiş. Genel durum ve satürasyon takibi için ÇHO servisine yatırılmak üzere yönlendirilmiş.
- Çekilen BT ön yorumunda: **Sol pulmoner arter alt lob uç dalında dolum defekti**



# Bir hafta öncesi...

- Hastanın klinik ve radyolojik açıdan **Pulmoner Emboli** ile uyumlu olduğunun gösterilmesi üzerine Clexane (Enoksaparin Sodyum) başlanarak izlenmiş.
- Ekokardiyografisi çekilerek kardiyolojik nedenler dışlanmış. Emboliye ait bulgu saptanmamış.
- 2 günlük izleminin ardından, oksijen ihtiyacı ve efor dispnesi olmayan, genel durumu iyi seyreden hasta; fotoferaz aldığı merkeze yeniden sevk edilmiş.

- Hasta fotoferaz krn almış ve eve taburcu edilmiş.
- Son yatışından yaklaşık 1 hafta sonra, yeniden
  - ani gelişen solunum sıkıntısı
  - siyanoz ve
  - Öksürük nedeniyle tarafımıza başvurdu.

# Fizik Bakı

- Ateş: 36,1°C
- Nabız: 140/dk
- Solunum: 28/dk, Sat.O<sub>2</sub>:%91
- Tansiyon: 110/60 mmHg

- Genel durumu orta, **ajite**. **Hava açlığı hissi ve çekilmesi** mevcut.
- Deride önceden var olan döküntülü ekzematoid lezyonlar
- Orofarinkste dil, dudak, damak ve bukkal mukozada yaygın **mukozit ve beyaz plak** tarzı lezyonlar, **liken planus**
- Ele gelen servikal LAP mevcut değil.
- Akciğer seslerinde kabalaşma, sağ orta ve alt zonlarda daha belirgin olmak üzere bölgesel havalanma azlığı.
- Kalp sesleri derinden geliyor, S1+ S2+, üfürüm yok.
- Batın rahat, defans-rebound yok. HSM yok.
- Kas gücü azalmış, ekstremitte kasları atrofik.
- Refleksler normal. Tremor mevcut. Bilinç açık, oryante-koopere.

# Laboratuvar

Kan şekeri :135,8 mg/dL

Üre: 15,59 mg/dL

BUN: 7 mg/dL

Kreatinin: 0,4mg/dL

Ürik asit: 4,19 mg/dL

Na: 139,9 mmol/L

K: 3,07 mmol/L

Cl: 107,3 mmol/L

P: 3,06 mg/dL

**AST: 95,6 IU/L**

**ALT : 209,3 IU/L**

**T.Bil: 2,21 mg/dL**

**D.Bil: 1,24 mg/dL**

**LDH: 354 U/L**

T.protein: 6,05 g/dL

Albumin: 2,78 g/dL

## HEMOGRAM

Hemoglobin : 12,5 gr/dl

Hemotokrit : % 37,3

MCV: 97,2 fL

Beyaz küre: 9.000/mm<sup>3</sup>

Nötrofil: 7.700/mm<sup>3</sup>

Trombosit: 148.000/mm<sup>3</sup>

## KAN GAZI:

pH: 7,421

**pCO<sub>2</sub>: 66,6**

cHCO<sub>3</sub>: 22,7

**ESR: 67 mm/sa**

CRP: 0,55 mg/dL

# Hastanın kullandığı immunmodölatör ilaçlar:

- Prograf (Takrolimus)
- Cellcept (MMF)
- Amlodipin (Norvasc)
- Valcyte (Valgansiklovir)

## İstlenen Ek Tetkikler:

- Takrolimus ilaç düzeyi
- CMV virüs yükü
- Balgam kültürü
- Solunum yolu viral antijen PCR
- Mantar Serolojik antijenleri: Galaktomannan, Candidomannan

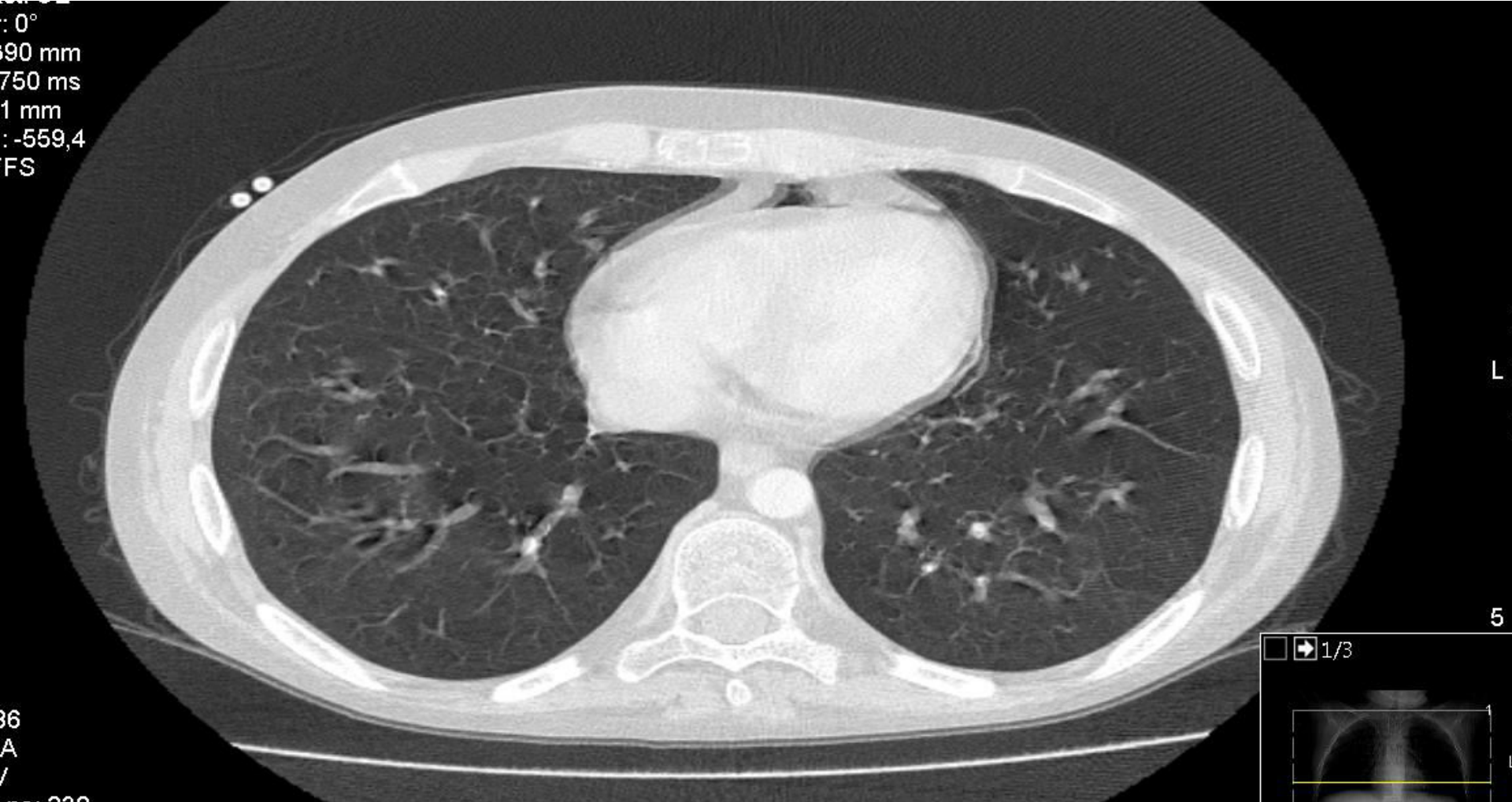
# Akciğer Grafisi



SON ÇEKİLEN

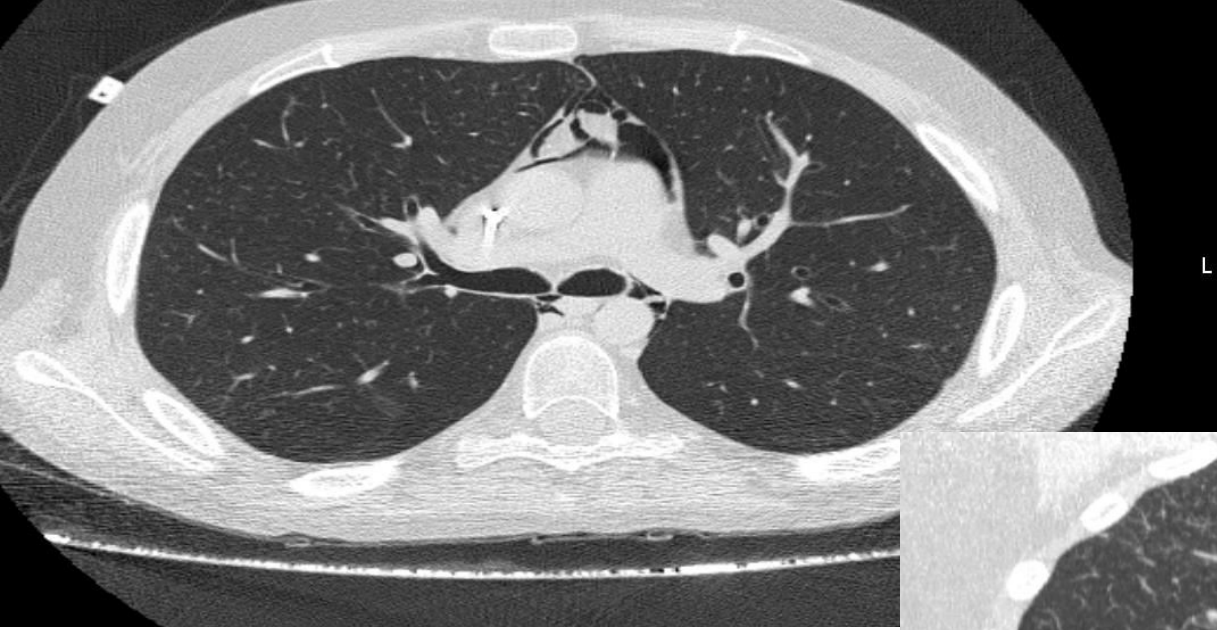


# HRCT



Mediastende **yaygın pnömomediastinum** ile uyumlu görünüm mevcuttur. Sağda aksiller alanda hava değerleri izlenmiştir. Ana pulmoner arter dallarında emboli izlenmedi. Hastaya derin ekspiryum-inspiryumda fonksiyonel görüntüleme planlanmıştır.

# Toraks BT

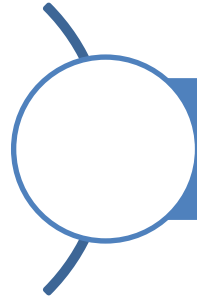


- Derin ekspiryum-inspiryumda fonksiyonel görüntülemeye alınmıştır.
- Derin ekspiryumda alt loblarda daha **belirgin hava hapsi** bulguları mevcuttur. **Bronş duvarlarında kalınlaşmalar** izlenmiştir.

Ön tanınız ...



Ön tanınız ...

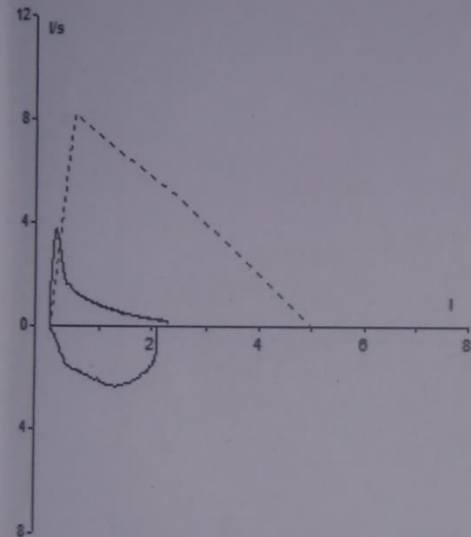


**Bronşiolitis Obliterans**

# Tedavi Planı:

- Bactrim profilaksine ara verilmiş olduğu için *Pnömocytis Jirovecii* olasılığı için karaciğer fonksiyon testleri yakın izlenerek tedavi dozunda **Bactrim** başlandı.
- GVHH akciğer tutulumu olan Bronşiolitis obliteransa yönelik **FAM** tedavisine geçildi.
- Sürekli 2 L/saat volümde **nazal oksijen** başlandı.
- Yüksek doz steroid aldığından yakın yaşamsal bulgu ve tansiyon izlemiyle açlık-tokluk kan şekeri izlemine başlandı.
- Kan kültürlerinin yanı sıra balgam kültürü, solunum yolu viral PCR, *Pneumocytis Jirovecii* PCR ve mantar antijeni (Galaktomannan, Candidomannan) sonuç takibine başlandı.
- Solunum Fonksiyon Testi istendi.

## Spirometry, Flow-Volume

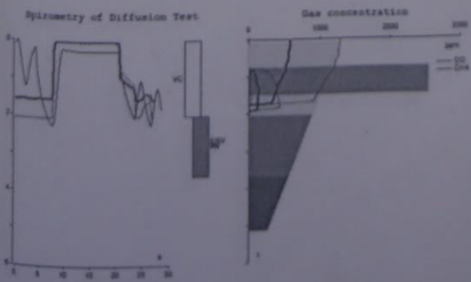


Volumes:				
parameter	unit	pred	act.	%pred
VC	l	4.93		
ERV	l	1.58		
IRV	l	2.26		
TV	l	0.64		
IC	l	3.12		
Flow/Volume:				
FVCex	l	4.99	2.30	46
FEV1	l	4.11	1.24	30
FEV1/FVC	%	86	54	63
PEF	l/s	8.13	3.73	46
MEF75	l/s	6.95	1.27	18
MEF50	l/s	4.94	0.70	14
MEF25	l/s	2.55	0.42	16
MEF25-75	l/s	4.51	0.68	15
PIF	l/s	5.85	2.32	40
MIF50	l/s		2.19	
Aex	l*/l/s	17.72	2.32	13

FEV1: %30 (<%75)  
FEV1/FVC: 0,63 (<0,7)

## CO Diffusion

Results calculated from Sample Volume (sv):



parameter	unit	pred	act.	%pred
HB	g/dl		14.6	
TLco	mmol/kPa/min	11.69	3.77	32
TLco(Hb)	mmol/kPa/min	11.69	3.77	32
Kco	mmol/kPa/min/l	1.85	1.07	58
Kco(Hb)	mmol/kPa/min/l	1.85	1.07	58
FRC	l	2.89	0.32	11
RV	l	1.18	1.61	136
RV/TLC	%		44	
TLC	l	6.13	3.66	60
IVC CH4	l	4.93	2.04	41
t diff.	s		13.42	
T90 in	s		1.40	

TLCO: %32  
RV: %136 (<%120)

## Kan Kültürü:

→ Vankomisin başlandı.

Test Kodu	Test Adı	Örnek Tarihi	Sonuç Tarihi	P.D	Sonuç
240670	Kan Kültürü (Aerob)	04/07/18 17:47	09/07/18 15:30	!	Kültür: Staphylococcus epidermidis üredi.
240670	Kan Kültürü (Aerob)	04/07/18 17:46	10/07/18 10:01	!	Kültür: Staphylococcus epidermidis üredi.
240670	Kan Kültürü (Aerob)	04/07/18 17:45	09/07/18 15:29	!	Kültür: Staphylococcus epidermidis üredi.

## Solunum yolu viral PCR :

Test	Sonuç
ReverseTranscriptase PCR Multiplex (Solunum Siste	
Rhinovirüs A/B/C	NEGATİF(-)
RSV A	NEGATİF(-)
RSV B	NEGATİF(-)
Adenovirus	NEGATİF(-)
Metapneumovirus	NEGATİF(-)
Bocavirüs 1-2-3-4	NEGATİF(-)
Parainfluenza virus-1	NEGATİF(-)
Parainfluenza virus-2	NEGATİF(-)
Parainfluenza virus-3	NEGATİF(-)
Parainfluenza virus-4	NEGATİF(-)
Coronavirüs 229\NL63	NEGATİF(-)
Coronavirüs OC43\HKU1	NEGATİF(-)
Influenza virüs A	NEGATİF(-)
Influenza virüs B	NEGATİF(-)
Enterovirus	NEGATİF(-)

## Mantar Antijeni:

Test	Sonuç
Galaktomannan	* 0,28
Birim	Referans Değerler
ug/L	<0,65
	0,66 - 0,84
	>0,85

PCR		Örnek Kabul Zamanı	Onay Zamanı
		10/07/2018 08:27	16/07/2018 16:02

Test	Sonuç	Birim	Referans Değerler	Önceki Sonuçlar
CMV virus yükü	NEGATİF			

PCR				Örnek Kabul Zamanı 05/07/2018 11:11	Onay Zamanı 10/07/2018 10:37
<b>Test</b>		<b>Sonuç</b>	<b>Birim</b>	<b>Referans Değerler</b>	<b>Önceki Sonuçlar</b>
Pneumocystis jirovecii PCR		POZİTİF(+)			





# Pneumocystis jiroveci

- Bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda özellikle akciğer tutulumu ile seyreden **fırsatçı bir patojen**
- Pnömonisinde: **dispne, tařıpne, nonprodüktif öksürük, ateş ve siyanoz**
- Radyolojik olarak **interstisyel pnömoni** görünümü
- Kültürde üretilemez. Klinik bulgular ile birlikte, akciğer sekresyonunda organizmanın gösterilmesi veya fluoresan antikor ve moleküler yöntemlerle tanı konur.
- Profilaksi almayan hastalarda, CMV'nin alveolar makrofajlar ve T lenfosit fonksiyonu üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle **sitomegalovirüs (CMV)** enfeksiyonu ile ilişkilidir. Enfeksiyon riski, **kronik glukokortikoid kullanımı** veya T lenfositlerin kalsinörin inhibitörü ile **immün baskılama** ile ilişkilidir.
- Diğer ilaç alternatifleri bulunmakla birlikte **trimetoprim-sulfametaksazol** profilaksi ve tedavide ilk seçenektir.



PCR				Örnek Kabul Zamanı 05/07/2018 11:11	Onay Zamanı 10/07/2018 10:37
<b>Test</b>		<b>Sonuç</b>	<b>Birim</b>	<b>Referans Değerler</b>	<b>Önceki Sonuçlar</b>
Pneumocystis jirovecii PCR		POZİTİF(+)			



PCR	Onaylayan Özge YAVUZ	Örnek Kabul Zamanı 16/07/2018 11:43	Onay Zamanı 25/07/2018 10:57
-----	-------------------------	--	---------------------------------

Test	Sonuç	Birim	Referans Değerler	Önceki Sonuçlar
Pneumocystis jirovecii PCR	NEGATİF(-)		POZİTİF(+) (05/07/18)	



Hastada Bactrim'in tedavi dozunda kullanılmasıyla klinik düzelme ve bulgulara gerileme beklenen hızda izlenmedi.

Kontrol PCR sonucunda üreme olmazken, oksijen ihtiyacı devam etmekteydi...

# Bronşiolitis obliterans sendromu(BOS)

- Obstruktif akciğer patolojisi
- ***Hasar gören bronşiyollerin ve küçük hava yollarının rejenerasyon döneminde fazla miktarda granülasyon dokusuyla obstruksiyona uğraması sonucu oluşur.***

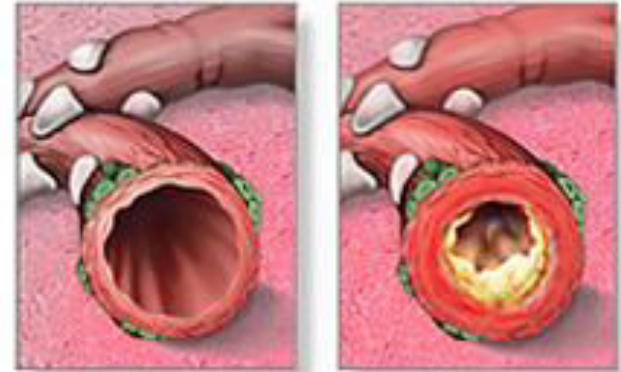
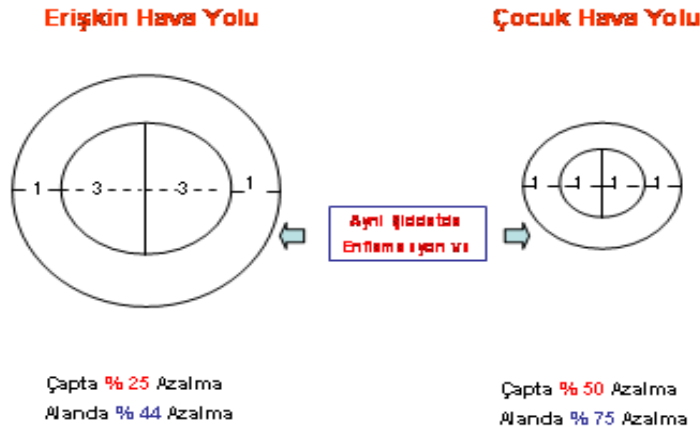
- Erken evre belirtisiz
- Egzersizle dispne, öksürük, hırıltılı solunum

Belirtisiz hastalar SFT izlemiyle tespit edilir.

- **Nakil +100.gün ve 1 .yıl değerlendirmede**
- **Kronik GvHH tanı aşaması ve sonrası 2 yıl 6 ay ara ile**
- BOS tanısı konulan hastalarda veya FEV1de azalma olması durumunda daha sık izlem

# Patofizyolojisi:

- HLA sınıf I ve II MHC moleküllerine bağımlı antijenlere karşı gelişen yabancı hücre yanıtı
- Kronik inflamasyon → Epitelyal metaplazi → Küçük havayollarının fibroproliferatif hastalığı → mukozal/submukozal fibrozis → havayolu obliterasyonu
- Viral enfeksiyon gibi allojenik inflamasyon durumları, BOS gelişmesi riskini artırır.



İmmunolojik hasar

- Nakil sonrası
- Bağ dokusu hastalığı
- İlaçlar

Nonimmunolojik hasar

- İnhalasyon hasarı
- Postenfeksiyöz

## Bronşiyal epitel hasarı

Makrofajlar

Th1 hücreler

Nötrofiller

Monositler

B hücreler

Sitokinler

- IL-2
- IFN- $\gamma$
- IL-12
- TNF- $\alpha$
- IL-6

Kemokinler

- IL-8
- RANTES
- MCP

**Enflamasyon**

Fibroblastlar

Mezenkimal hücreler

Büyüme faktörleri

- PDGF
- IGF
- FGF
- TGF- $\beta$

Genetik  
predispozisyon

**Abartılı tamir**

**Peribronşiyal fibrozis**

**Bronşiyal lümenin obliterasyonu**

# Olası Nedenler:

Postenfeksiyöz → Adenovirüs (1, 3, 7, 21), Swyer-James( kızamık, mikoplazma)

Toksik ajan inhalasyonu

- Nitrojen dioksit
- Sülfür dioksit

## KİT sonrası

Kalp-akciğer ve akciğer nakli sonrası

Romatolojik veya bağ dokusu hastalığı → RA, Skleroderma, Steven-Johnson

ilaç reaksiyonu

- Penisilamin
- Altın

Diğerleri

- Aktif kömür aspirasyonu
- Stevens-Johnson sendromu
- Nöroendokrin hücre hiperplazisi-karsinoid
- GÖR

Primer bilier siroz

Idiyopatik

Uluslararası Kan ve Kemik iliği Transplantasyon Araştırmaları Merkezi(CIBMTR) tarafından belirlenen

## Risk faktörleri:

- **Periferik kan kaynaklı kök hücre**
- **Busülfan bazlı tedavi rejimi**
- HLA uyumsuzluk oranı
- GÖR varlığı
- Başlangıçta interstisyel pnömoni

## İlave risk faktörleri:

- Sigara kullanımı
- İleri yaş
- Önceden var olan havayolu obstruksiyonu
- Önceki solunum yolu viral enfeksiyonu (**CMV**, RSV, Parainfluenza)
- **Ig G<400** (Riski 2-3 katına çıkarır.)



Ulusal Sağlık Enstitüleri (NIH) tanı ve evreleme çalışma grupları tarafından düzenlenen

## Tanı kriterleri:

- 1)  $FEV1 < \%75$
  - 2)  $FEV1/FVC < 0,7 \rightarrow$  Havayolu obstruksiyonu
  - 3) Ekspiratuar HRCT'de hava hapsi, küçük havayollarında daralma veya bronşiektazi; ya da  $RV > \%120$
  - 4) Aktif enfeksiyon ya da patoloji durumun olmaması
- **4 kriter +** kronik GVHD'ye bağlı akciğer dışında bir diğer organ tutulumu olmalıdır.
  - Kronik GVHD'ye bağlı başka tutulum yoksa Akciğer biyopsisi gereklidir.
    - Havayollarının yoğun fibröz skar doku ile tıkanması sonucu oluşan skatrisyel bronşial darlıkları gösterir.

# Klinik bulgular:

- Prodüktif olmayan öksürük
- Hışıltı
- Solunum zorluğu
- Uzamış ekspirasyon fazı
- İnspiratuar raller.



# Görüntüleme:

- **Direkt grafi** → Genellikle normal olabilir. Hiperinflasyon gelişebilir.
- **İnspirasyon ve ekspirasyon Toraks HRCT** → Daha spesifik  
Hava hapsi, ekspirasyon fazı boyunca bölgesel havayolu obstrüksiyonlarına işaret eden hava hapsi veya küçük hava yolu duvarında kalınlaşma veya bronşektazi “mozaik akciğer görünümü”

# Solunum Fonksiyon Testi:

- Havayolu obstrüksiyonu →  $FEV_1 < \%75$ ;  $FEV_1/FVC < 0,70$  veya 1 bir yılda  $FEV_1$ 'de %10'dan fazla düşüş
- Hava hapsi → artmış RV veya  $RV/TLC$  (Total Akciğer kapasitesi)
- DLCO (Akciğerde CO difüzyon kapasitesi) azalması

# BOS X Kriptojenik organize pnömoni

	BOS	Kriptojenik organize pnömoni
<b>Belirti</b>	Asemptomatik, dispne, öksürük, hışıltı	Ateş, kuru öksürük dispne
<b>Bulgu</b>	Bulgu yok, wheezing, raller	Bulgu yok, raller, takipne
<b>HRCT</b>	Hava hapsi, küçük hava yollarında kalınlaşma, bronşektazi	Fokal veya multifokal infiltrasyon
<b>FEV1</b>	<%75 veya nakil öncesine göre >%10 azalma	Normal/azalmış
<b>FEV1/FVC</b>	<0,7	Normal
<b>RV</b>	>%120	Normal/azalmış
<b>Steroid yanıtı</b>	Düzelme gözlenmez	Düzelme olur
<b>Tedavi</b>	Erken dönem FAM tedavisi +1mg/kg/g X 14 gün prednisolon, 6-9 ayda doz azaltımı	0,75-1 mg/kg/g prednisolon , 3-6 ayda doz azaltımı

**FAM:** flutikazon 2x440 mcg/gün, azitromisin250 mg/gün haftada 3 gün, montelukast10 mg/gün

# Prognoz:

- BOS'un yönetimi multidisipliner yaklaşım (KİT, Göğüs ve Radyoloji uzmanları) gerektirmektedir.
- İlerleyici olduğunda (Yılda  $> \%10$  FEV1 kaybı) prognozu kötüdür. 2 yıllık sağkalım  $\%45$ , 5 yıllık sağkalım  $\%13$  olarak raporlanmıştır.
- Ölümün asıl sebebi enfeksiyonla tetiklenen solunum yetmezliğidir.
- **Dispneye dikkat etmek, erken ve sık tekrarlanan SFT'ler fibrozise bağlı kalıcı havayolu değişiklikleri, solunum yetmezliği ve pnömoni gerçekleşmeden BOS'un teşhisinin konmasına imkan vermektedir.**