

HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ HASTALARDA GÖRÜLEBİLEN AKCİĞER KOMPLİKASYONLARINA YAKLAŞIM

MANAGEMENT OF PULMONARY COMPLICATIONS THAT CAN BE OCCURED AMONG THE PATIENTS WITH HEMATOLOGIC MALIGNANCY

Emel GÖNÜLLÜ¹ Özgür MEHTAP¹ Hakan KESKİ¹
Abdullah HACIHANEFİOĞLU¹ Birsen MUTLU²

Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kocaeli

¹Erişkin Hematoloji, ²Enfeksiyon Hastalıkları

Anahtar sözcükler: Hematolojik, nötropeni, enfeksiyon, pulmoner

Key words: Hematologic, neutropenia, infection, pulmonary

Geliş tarihi: 03 / 12 / 2009

Kabul tarihi: 09 / 01 / 2010

ÖZET

Hematolojik maligniteli hastalarda genel olarak morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni enfeksiyonlardır. Hematolojik malignitelerde ciddi enfeksiyonlara neden olan en sık risk faktörü, sitotoksik kemoterapiye bağlı nötropenidir. Nötropenik hastalarda pulmoner infiltrasyonlar çok sık görülmektedir ve ciddi komplikasyonlara yol açmaktadırlar. Nötropenik hastalarda görülen akciğer infiltrasyonu sıklıkla fungal enfeksiyonlara atfedilir fakat bu infiltrasyonlar bakteriyel, viral ve mikobakteriyel de olabilir. Son yıllarda, gelişmiş ülkelerde tüberküloz insidansı azalmakla beraber, gelişmekte olan ülkelerde beslenme yetersizliği, kalabalık ortamlarda yaşama ve tüberkülozun kötü kontrol edilmesi nedeniyle halen yüksek prevalansta bulunmaktadır. Pulmoner infiltrasyonun etyolojisini aydınlatmak için bazen radyolojik yöntemler yeterli olurken, bazen de transbronşiyal biyopsi ve bronkoalveolar lavaj gibi invazif girişimler de gerekebilmektedir.

SUMMARY

Infections are the major cause of morbidity and mortality in patients with hematologic malignancies. Neutropenia, resulting from cytotoxic chemotherapy is the most common risk factor for severe infections in hematological malignancies. Pulmonary infiltrates in neutropenic patients cause frequent and serious complications. In neutropenic patients, the infiltration of the lung, are frequently attributed to fungal infections. But the cause of infection can be bacterial, viral or mycobacterial. In recent years, tuberculosis incidence has declined in high-income countries, but incidence remains high in developing countries that have high prevalence of malnutrition, crowded living conditions, or poor tuberculosis control. Radiologic findings may be helpful in predicting the etiology of pulmonary infiltration but some invasive procedures, such as transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage may be required. Empirical treatment or preemptive treatment for

İnatçı veya tekrarlayan ateşi olan nütropenik hastalarda invazif fungal enfeksiyonlar nedeniyle ampirik veya preemtif tedavi gerekmektedir.

GİRİŞ

Akciğer komplikasyonları hematolojik malignitelerin seyri ve tedavileri sırasında önemli bir mortalite ve morbidite nedenini oluşturmaktadır (1). Akut lösemilerin seyri sırasında, pulmoner komplikasyonların görülme sıklığı %80'lere kadar ulaşmaktadır (2). İmmüsuprese hastalarda akciğer enfeksiyonlarına neden olan etkenler, bakteriyel, viral, fungal ve mikobakteriyel de olabilir (1). Ayrıca infiltrasyonlara alveolar hemoraji, hipersensitivite pnömoniti, altta yatan hastalığın akciğer infiltrasyonu, ilaç toksisitesi, venooklusive hastalık, graft versus host hastalığı gibi non-enfeksiyöz nedenler de yol açabilir (3,4). Tanıda mikrobiyolojik, serolojik, radyolojik, histopatolojik yöntemlerden faydalanılmaktadır.

ETYOLOJİ

Nütropenik hastalarda görülen pulmoner infiltrasyonlar hem sık görülmekte hem de ciddi komplikasyonlara neden olmaktadır (3). İnsidans %30'a, mortalite oranı da %50'lere dayanmaktadır. Hematolojik kanserler ve hematopoetik kök hücre nakli olan hastalarda görülen pulmoner infiltrasyonların çoğu u bakteri ve fungal patojenlerin neden olduğu enfeksiyonlar olmakla beraber ayırıcı tanıda alveolar hemoraji, hipersensitivite pnömoniti, altta yatan hastalığın akciğer infiltrasyonu, ilaç toksisitesi, venooklusive hastalık, graft versus host hastalığı gibi nonenfeksiyöz nedenler de düşünülmelidir (3,4). Tekrarlayan fungal enfeksiyonu mevcut kronik myelositik lösemi (KML)'li bir hastada lipoid pnömoni bildirilmiştir (2). Miyelodisplastik sendromlarda interstisyel pnömonitis gözlenmiştir (5). Akciğerin lösemik infiltrasyonu nispeten daha az sıklıkta rastlanılır. Elli lösemi

invasive fungal infections is needed among neutropenic patients with persistent or recurrent fever.

hastasının otopsi çalışmalarında yarıdan fazla hastada lösemik tutulum görülmekle beraber sadece ikisinde semptomu neden olduğu gösterilmiştir (6).

Birçok hematolojik hastalıkta, allogeneik kök hücre nakli potansiyel küratif bir tedavi seçeneğidir. Nakil sonrası savaşılan en büyük iki sorundan biri graft versus host hastalığı iken diğeri ise enfeksiyöz komplikasyonlar ve özellikle pulmoner enfeksiyonlardır (7). Nükleosid analoglarının kemoterapi ilacı olarak kullanılmaya başlamasından sonra, hücrel immunitenin baskılanmasına bağlı olarak ön plana geçen enfeksiyonlar şunlar olmuştur: sitomegalovirus, mikobakteriler, stafilokokus aureus, pseudomonas, aspergillus ve pnömokoklar. İnfluenza A ve respiratuvar sinsitial virus gibi respiratuvar viruslara daha nadir rastlanılmaktadır (8). Enfeksiyona neden olan bakterilerin 52.8%'i Gram-pozitif organizmalar olan stafilokokus aureus, koagülaz negatif stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar olduğu, 42.8%'i ise Gram-negatif organizmalar olan E. coli, klebsiella, pseudomonas olduğu gösterilmiştir (9).

İnvazif pulmoner aspergilloz akut lösemidek insidansının %25-55, transplant sonrası ise %4-10 olarak bildirilmiştir (10). İnvazif pulmoner aspergilloz ciddi lethal bir durum olarak kabul edilmektedir. İnvazif pulmoner aspergillozun %55-%80 arasında mortaliteye neden olmaktadır (10).

PULMONER KOMPLİKASYONLARA YAKLAŞIM

Akut lösemninin, hem indüksiyon hem de konsolidasyon tedavisi sırasında gözlenen febril nütropenik atakta en sık pulmoner enfeksiyonlar gösterilmiştir (9,11). Hemato-

poetik kök hücre nakli sonrası da hastaların yarısında da pulmoner komplikasyonlar görülebilmektedir (4).

Tanı

Geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine rağmen ateşi süren hastalarda, tanı sürecinde geleneksel göğüs radyografisinin pulmoner infiltrasyonunu tanıma olasılığı %10 iken bilgisayarlı tomografinin %50'dir (8). BT görüntülerinde halo belirtisi, 1 cm'den büyük makronodül, invazif pulmoner aspergillozun erken bulgusu olabilir (10). Nodüler ve/veya kaviter lezyonlar ön planda mantar enfeksiyonunu düşündürür ama tüberküloz ve alta yatan hastalık tutulumunda da bu şekilde tutulumlar görülebilmektedir (8). Bu duruma örnek olarak, kliniğimizde izlediğimiz akut miyeloblastik lösemili bir hastamızda ikinci remisyon indüksiyon tedavisi amacıyla verilen kemoterapi sonrası febril nötropenik atak gelişti. Çekilen postero-anterior akciğer grafisinde (PA AC) retikülonodüler infiltrasyonlar saptandı. Radyoloji tarafından, toraks bilgisayarlı tomografi (BT)'de bu nodüler görüntülerin mantar enfeksiyonu ile uyumlu olacağı söylenmesine karşı balgamda asite rezistan bakteri (ARB), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve mikobakteri kültür incelemeleriyle tüberküloz tanısı konan hasta anti-tüberkülo tedaviye de tam yanıt vermiştir.

Magnetik rezonans görüntüleme (MRI) yönteminin de oldukça duyarlı olduğu ve tekrarlayan X ışınına maruziyeti engellediği için de avantajlı olduğu gösterilmesine karşın bu yöntemde henüz yeterli veri toplanmamıştır (12).

Histopatolojik olarak pulmoner lösemik tutulumda, lösemik hücreler peribronşiyal, perivasküler interstisyum, alveolar septa veya plevrayı infiltre etmiştir. Alveolar kapillerler lösemik hücre ya da mikrotrombüsle

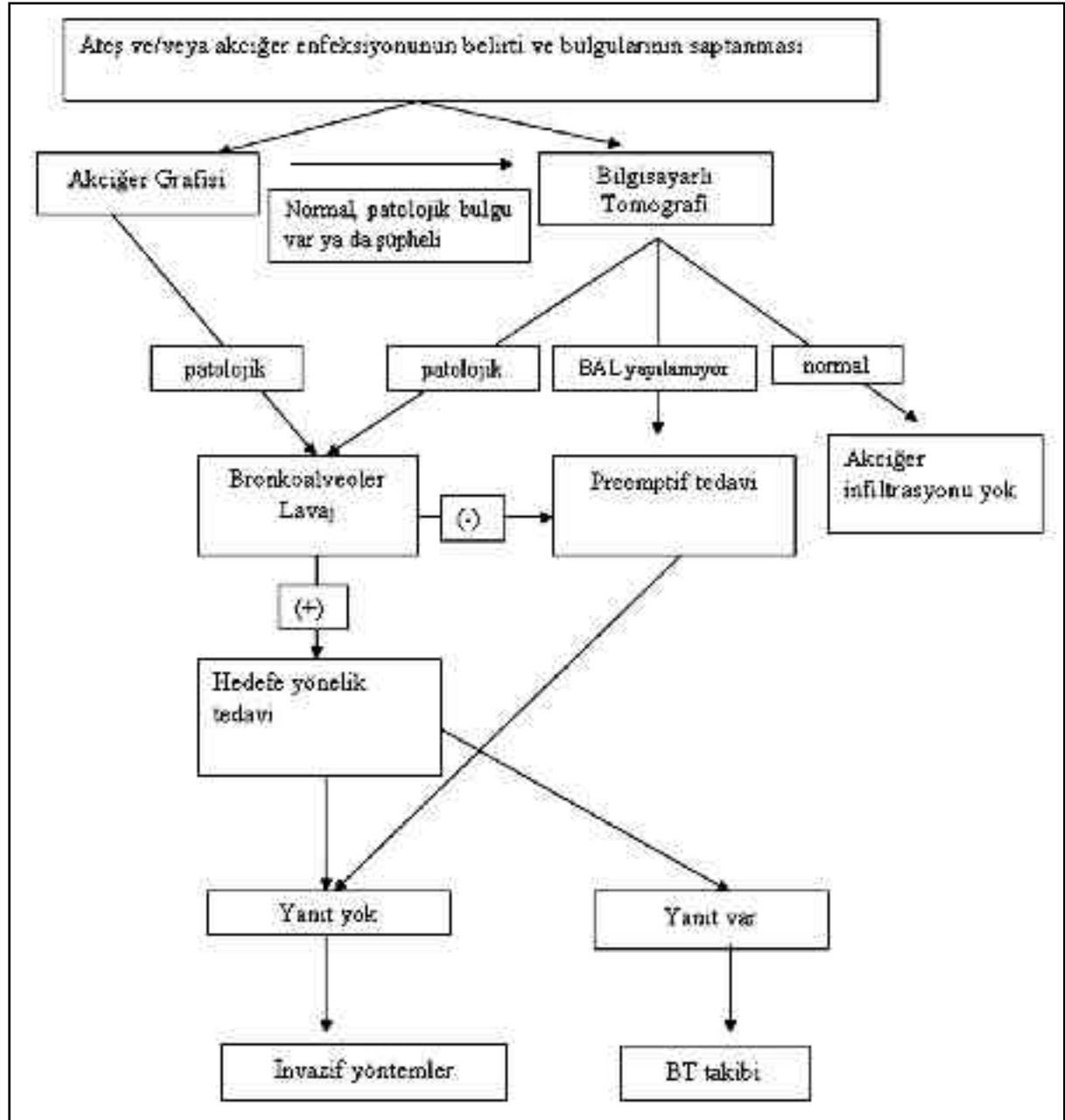
tıkanır. Genelde solunum yetmezliğine neden olur fakat nadiren de akut respiratuvar distress sendromu (ARDS)'na neden olabilir (6).

Galaktomannan ve beta glukon mantar duvar yapılarından olan serolojik diagnostik testlerdir (9). Galaktomannan antijeninin saptanması invazif pulmoner aspergilloz (İPA) açısından riskli hastaların takibinde önemli bir testtir. Beta D glukon ve PCR incelemelerinin net önemi henüz araştırma safhasındadır (13). Serum, plazma ya da BAL sıvısında galaktomannanın gösterilmesinin İPA açısından çok değerli olduğu bilinmektedir (8).

Hematolojik hastalığı olan hastalarda tanı koymada kullanılan yöntemler: bronkoskopi, bronkoalveolar lavaj, transbronşiyal biyopsi, açık akciğer biyopsisidir. Fakat bronkopik yöntemler mantar enfeksiyonlarının, fokal infiltrasyonların ve nonenfeksiyöz etkenlerin gösterilmesinde genelde yetersiz kalmaktadır. Transbronşiyal biyopsi, bronkoalveolar lavaja göre, açık akciğer biyopsisi de transbronşiyal biyopsiye göre üstün bulunmuştur. Ama açık akciğer biyopsisi de invazif bir işlemdir ve morbiditeye neden olabilir. Ayrıca perkütan bilgisayarlı tomografi kılavuzlu iğne biyopsisinin de etkili olabileceği gösterilmiştir (14). Hastalara yaklaşım Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir.

Tedavi

Nötropenik hastalarda uzun süren ateşli dönemlerde geniş spektrumlu antibiyotik kullanılmasına rağmen ateş düşmezse ampirik antifungal tedavi başlamak invazif fungal enfeksiyonları önlemek açısından standart tedavi yöntemidir (15). Nötropenin süresi invazif fungal enfeksiyonlar için ana faktördür (15). Ampirik antifungal tedavi standart tedavi yöntemi olmasına rağmen gereksiz tedavi başlamak hem toksisiteye, hem



Şekil 1. Febril nütropenili hastalarda pulmoner infiltrasyonda izlenecek yöntemlerin şematik anlatımı (8).

de maliyetin çok yüksek olmasına neden olduğu için preemptif tedavi stratejisi geliştirilmiştir. Preemptive tedavi HRCT ve galaktomannan testine bakılarak olası mantar enfeksiyonu olanlarda ilaç başlayarak hastaları toksisiteden ve pahalı ilaçların gerek-

siz kullanılmasının önlenmesine yol açmıştır (16). Fakat preemptive yaklaşımın, aspergillus dışı mantarları saptamada yetersiz kaldığı gösterilmiştir (17).

Yeni çıkan ve iyi tolere edilen antifungaller olan itrakonazol, vorikanozol, posakanozol,

kaspofungine rağmen özellikle uzayan nötropenileri olan ve geniş infiltrasyonları olan hastalarda ciddi sorun olmaya devam etmektedir. Bu nedenle değerlendirme hızlı yapılmalı ve gerekirse tam kanıt olmadan da tedaviye gecikmeden başlanmalıdır (17). Sistemik tedavinin yeterli olmadığı durumlarda bronkoskopik yöntemle endobronşiyal antifungal tedavilerin faydalı olduğu gösterilmiştir (17).

SONUÇ

Hematolojik malignitelerin seyri sırasında hem hastalığa hem de kemoterapi tedavisinin neden olduğu immunsupresyon nedeniyle sık görülen pulmoner komplikasyonlara, morbidite ve mortaliteye yol açtıkları için, hızlı, sistematik ve multidisipliner yaklaşım gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Demirkazık FB, Akin A, Uzun O, Akpınar MG, Ariyürek MO. CT findings in immunocompromised patients with pulmonary infections. *Diagn Interv Radiol* 2008; 14: 75-82.
2. Itoh Y, Segawa H, Kito K, Hodohara K, Ishigaki H, Sugihara H, Fujiyama Y, Ogasawara K. Lipoid pneumonia with chronic myelomonocytic leukemia. *Pathol Res Pract* 2009; 205: 143-7.
3. Ewig S, Glasmacher A, Ulrich B, Wilhelm K, Schäfer H, Nachtsheim KH. Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy: outcome and prognostic factors. *Chest* 1998; 114: 444-51.
4. Kakihana K, Ohashi K, Sakai F, Kamata N, Hosomi Y, Nishiwaki M, Yokoyama R, Kobayashi T, Yamashita T, Akiyama H, Sakamaki H. Leukemic infiltration of the lung following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol* 2009; 89: 118-22.
5. Farris AB 3rd, Hasserjian RP, Zukerberg LR, Amrein PC, Greene RE, Mark EJ, Kradin RL. Diffuse Cellular and Fibrosing Interstitial Pneumonitis With Desquamative Interstitial Pneumonitis-like Features Associated With Myeloid Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2009; 3 (Epub ahead of print).
6. Wu YK, Huang YC, Huang SF, Huang CC, Tsai YH. Acute respiratory distress syndrome caused by leukemic infiltration of the lung. *J Formos Med Assoc* 2008; 107: 419-23.
7. Rieger CT, Rieger H, Kolb HJ, Peterson L, Huppmann S, Fiegl M, Ostermann H. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: incidence in matched-related and matched-unrelated transplant settings. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 220-6.
8. Maschmeyer G, Beinert T, Buchheidt D, Cornely OA, Einsele H, Heinz W, Heussel CP, Kahl C, Kiehl M, Lorenz J, Hof H, Mattiuzzi G. Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients: Guidelines of the infectious diseases working party of the German Society of Haematology and Oncology. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2462-72.
9. Jagarlamudi R, Kumar L, Kochupillai V, Kapil A, Banerjee U, Thulkar S. Infections in acute leukemia: an analysis of 240 febrile episodes. *Med Oncol* 2000; 17: 111-6.
10. Kobayashi K, Ogasawara M, Kiyama Y, Miyazono T, Kagawa K, Imai K, Hirano T, Kobayashi N, Tanimoto M, Kasai M. Successful voriconazole treatment of invasive pulmonary aspergillosis in a patient with acute biphenotypic leukemia. *Acta Med Okayama* 2009; 63: 213-6.
11. Gupta A, Singh M, Singh H, Kumar L, Sharma A, Bakhshi S, Raina V, Thulkar S. Infections in acute myeloid leukemia: an analysis of 382 febrile episodes. *Med Oncol* 2009; 15 (Epub ahead of print).
12. Rieger C, Herzog P, Eibel R, Fiegl M, Ostermann H. Pulmonary MRI—a new approach for the evaluation of febrile neutropenic patients with malignancies. *Support Care Cancer* 2008; 16: 599-606.
13. Maertens J, Meersseman W, Van Bleyenbergh P. New therapies for fungal pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2009; 22: 183-90.

14. Gupta S, Sultenfuss M, Romaguera JE, Ensor J, Krishnamurthy S, Wallace MJ, Ahrar K, Madoff DC, Murthy R, Hicks ME. CT-guided percutaneous lung biopsies in patients with haematologic malignancies and undiagnosed pulmonary lesions. *Hematol Oncol* 2009; 3 (Epub ahead of print).
15. Maertens J, Theunissen K, Verhoef G, Verschakelen J, Lagrou K, Verbeken E, Wilmer A, Verhaegen J, Boogaerts M, Van Eldere J. Galactomannan and computed tomography-based preemptive antifungal therapy in neutropenic patients at high risk for invasive fungal infection: a prospective feasibility study. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1242-50.
16. Cordonnier C, Pautas C, Maury S, Vekhoff A, Farhat H, Suarez F, Dhédin N, Isnard F, Ades L, Kuhnowski F, Foulet F, Kuentz M, Maison P, Bretagne S, Schwarzing M. Empirical

versus preemptive antifungal therapy for high-risk, febrile, neutropenic patients: a randomized, controlled trial. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1042-51.

17. Winkler J, Müller U, Nenoff P, Seyfarth HJ, Vogtmann M, Borte G, Pönisch W, Kahn T, Wirtz H, Schauer J, Hoheisel G. Treatment of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients by additional bronchoscopic amphotericin B instillation. *Respiration* 2007; 74: 663-73.

Yazışma Adresi:

Dr. Emel GÖNÜLLÜ
Kocaeli Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Erişkin Hematoloji,
KOCAELİ
Tel. : 0 262 303 89 14
e-posta: emelorge@yahoo.com
