ANKEM Derg 15 (No. 3): 515-520 (2001)

FEBRİL NÖTROPENİLİ HASTALARDA SOLUNUM SİSTEMİ İNFEKSİYONLARINA YAKLAŞIM

Nazan ÇETİNGÜL

Son yıllarda çocukluk çağı kanserlerinde uygulanan yoğun kemoterapi modelleri ile kür oranları artarken beraberinde nötropenik infeksiyon riskini de arttırmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık yarısını oluşturan hematopoetik maliynitelerde (özellikle AML ve transplantasyon "KİT /PKHN" uygulananlarda) ciddi immun sistem baskılanması oluşur.Yoğun kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişen ağır nötropeni süreci uzadıkça infeksiyon riski artmaktadır.

İmmun sistemi baskılanmış, febril nötropenik hastalarda solunum sistemi infeksiyonları sık karşılaşılan (% 25), mortalitesi ve morbiditesi yüksek olan sorundur. Bu olgularda % 60'ın üzerinde gözlenen pulmoner infiltrasyonların % 75-80'ini infeksiyonlar oluşturur.Yüzde 20-25'i infeksiyon dışı nedenlerden kaynaklanır (Tablo 1). Gelişen pnömonilerde artan morbidite ve mortalite nedeniyle tanıya yönelik girişimlerin hızlandırılması ve hemen sağıltıma başlanması büyük önem taşır.Bu hastaların yönetiminde, erken invaziv girişimlerin sonucunda identifiye edilen etkene spesifik sağıltım, standart non-invaziv testlerle başlanan empirik sağıltımdan daha etkin olacak ve morbiditeyi azaltacaktır.

Ancak hastanın genel durumu, primer hastalığı tanıya yönelik girişimleri zorlarken alınan örneklerin sonuçlarının hızlı elde edilememesi empirik sağıltımın erken başlanmasını gerektirir.Bu arada uygulanabilen tanıya yönelik girişimler yapılmalıdır.

Febril nötropenik olguların izlemi sırasında gelişmekte olan pulmoner bulguların değerlendilmesinde; hastanın tüm klinik bulguları ve uygun radyolojik görüntülerinin dikkatli irdelemesi önemlidir.

Tablo 1. Bağışıklık sistemi baskılı hastalarda pulmoner infiltrasyonların nedenleri.

İnfeksiyöz etkenler
Bakteriler
S.aureus, S.pneumoniae, alfa-hemolitik streptokoklar, Gram negatif bakteriler (Pseudomonas, E.coli, Klebsiella), Legionella spp., Nocardia
Virüsler
Cytomegalovirus, Herpes simplex virus, Adenovirus, Varisella zoster virus
Mantarlar
Aspergillus spp., Candida spp. (C.albicans, C.glabrata, C.krusei, C.tropicalis), Mucorales, Cryptococcus, Fusarium spp.
Mikobakteriler
M.tuberculosis, atipik mikobakteriler
Parazitler
T.gondii, P.carinii
İnfeksiyon dışı etkenler
Pulmoner ödem, hemoraji, infarkt, akciğer fibrozisi, ARDS, lökoaglutinasyon reaksiyonu, maliynite, lökotaksis, KT ve RT toksisitesi, idiopatik intersitisyel pnömoni, bronşiolitis obliterans (kro. GVHD)

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı, Bornova, İzmir.

Klinik ve Radyolojik Bulgular

Febril nötropenik hastalarda nötropeninin ağırlığı (<100 /mm^3), süresi (10 günden uzun), hospitalizasyon, hastane ortamının özellikleri, profilaktik kullanılan antibiyotik ve antimikotiklerin bilinmesi, kateter varlığı infeksiyon etkeninin belirlenmesinde önemlidir. İnfeksiyonun gelişme süreci; klinik ve radyolojik bulguların oluşum hızına göre pnömonik tablo sıklıkla akut ve subakut olarak ayrılır. Akut infeksiyon tablosu 4 günden daha kısa sürede gelişir. Genellikle bakteriler; oral flora bakterileri, Gram negatif bakteriler, *S.aureus, S.pneumoniae, H.influenzae* tip b ve bazen RSV, adenovirus gibi viral etkenlerle oluşur.Bu dönemde noninfeksiyöz nedenler de akut klinik tablo oluşturabilirler. Bir iki hafta içinde oluşan subakut pnömonilerde CMV, *Aspergillus, Mucarales, Candida, P.carinii,* nadiren anaeroblar etkendir.

Kronik infeksiyonlarda diğer mantarlar, atipik mikobakteriler haftalar hatta aylar içinde pnömoni oluşturur.

Özellikle Allo-KİT/Allo-PKHT yapılanlarda pulmoner komplikasyonların nedenleri transplant sonrası süre ile ilişkilidir.

Fizik bakı bulguları hastaların çoğunda hafifdir, belirleyici olmaz. Solunum sıkıntısı, öksürük ve solunum seslerinde beklenen tipik bulgular saptanmayabilir. Bu durum tanıyı geciktirir. Bazı olgularda silik kliniğe eşlik eden ekstrapulmoner bulgular patojenin belirlenmesinde yardımcı olur.

Ekstrapulmoner bulgular: Hematopoetik maliyniteli olgularda nötropenik ateş atakları sırasında üst solunum yolları, özellikle paranazal sinüslerin klinik ve radyolojik bakısı dikkatle değerlendirilmelidir.Nekrotizan, kanlı akıntılı para - nazal sinus veya periorbital lezyonlar mukormikozis ve aspergillozisin öncelikle saptandığı yerlerdir. Deri bulguları genellikle HZV, HSV, *Candida* spp., *Aspergillus,* mikobakteriler ve diğer bakterilyel infeksiyonlarda gözlenir. Pulmoner bulgulara eşlik eden menengial ve serebral infeksiyonlarda *Cryptococcus, Candida ,Toxoplasma,* viruslar (HSV, CMV) akla gelmelidir. *Legionella* infeksiyonunda akciğer ve gastrointestinal bulgular birlikte bulunabilir. Akciğer ve karaciğerde aynı zamanda saptanan abse formasyonu öncelikle *S.aureus* ve *Pseudomonas* infeksiyonunu düşündürür.

Febril nötropenik olgularda nonspesifik, hafif bulgularla başlayan pnömoni kliniği hızlı değişkenlik göstereceğinden, hastanın kliniği, vital fonksiyonları, kan gazları yakından izlenmeli, gerekirse gecikmeden moniterize edilmelidir.

Hızlı gelişen hipoksi *P.carinii* ve viral pnömonilerin ilk belirtisi olabilir.

İmmun sistemi baskılı, solunum sistemi bulguları belirgin olmayan febril nötropenili olgularda solunum sistemi infeksiyonlarının tanısı, diğer nedenlerin ekarte edilmesi ve hastanın izlemi için radyolojik görüntülemelerin elde edilmesi yararlıdır. Çocukluk çağındaki hastalarda akciğer grafisinin gereksinimi ve zamanı ile ilişkili çelişkili görüşler bildirilmektedir.Ancak uzamış nötropenik ateşte (72 saatden uzun ateş ve ağır nötropenide) akciğer grafisinin gerekliliği belirtilmektedir. Bunun yanında akciğer grafisi normal olan, erken dönemde gösterilemeyen pnömoniyi destekleyen bulguların yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile % 30-55 oranda saptandığı bildirilmektedir.YRBT ile akciğer grafisinden en az 5 gün öncesinde pnömoni saptanabilmektedir. Bunun yanında % 10 -15 kadar hastada solunum bulguları varken akciğer grafisi normal olabilir. Bu olgularda da akciğer BT gecikmeden çekilmelidir.Akciğer grafisindeki görüntülerin özellikleri tanıya yaklaşımda yol göstericidir.

Akciğer grafilerindeki bulgular temelde üç radyolojik paternde görülür:

1) Diffüz interstisiyel, alveoler infiltrasyonlar: Bunun en prototip örneği akut *P.carinii* pnömonisi olup, daha çok alveolar paterndedir. BT'de buzlu cam görünümü, retiküler da-

ğılım ve üst loblarda kistik lezyonlar bulunabilir. CMV pnömonisi ise diffüz retilonodüler infiltrasyonlar gösterir, alveolar özellik daha azdır. Diğer viral etkenlerden, HSV ve HZV pnömonilerinde bilateral, dağınık nodüler dansiteler gözlenir.Tüm bu etkenlerin akut ve subakut infeksiyonları ve daha nadir olarak invaziv mantar infeksiyonları da benzer görüntü gösterebilir. Bazen plevral sıvı, lenfadenopati ve atelektaziler saptanır.

2) Lober, lobuler konsalidasyon: Tek ya da iki taraflı yoğun alveolar opasitelerdir. Başlangıçta lokalize bronkopnömonik görüntü, ilerleyen günlerde lober özellik gösterir. Akut klinik tabloyla birlikte bu görüntü genelde bakteriyel pnömonilerde *(S.aureus, S.pneumoniae, Klebsiella, Pseudomonas, Enterobacter, E.coli)* saptanır. *Legionella* pnömonisi de bilateral yama tarzında konsolidasyon gösterir.

Klinik bulgular bir iki haftada gelişirse öncelikle *Aspergillus,* mikobakteriler, *Nocardia* infeksiyonu düşünülmelidir.

3) Nodüler infiltratlar, kaviter lezyonlar ve abse formasyonu: Bu görüntüler akut gelişen klinik bulgularla birlikte ise, bakteriyel etkenler sorumludur. Santral venöz kataterlerin varlığında *S.aureus* ve *Candida'*ya bağlı oluşan septik embolide çok sayıda parankimal nodüller görülebilir. Subakut gelişen nodüler oluşumlar daha çok *Aspergillus,* mikobakteriler, *Nocardia, Cryptococcus, Mucorales,* bazen *Legionella* infeksiyonlarında gözlenir.

Nodüler ve konsolide alanlarda kaviter lezyonlar oluşabilir. *S.aureus,* Gram negatif bakteriler, akciğerde kaviteler ve abse formasyonu oluştururlar. *Aspergillus* ve *Mucorales* gibi mantar pnömonilerinde de kavitasyonlar gelişir. Arter invazyonu sonucu o bölgede oluşan akciğer infarktı mantar miçellerinin oluşturduğu topu yarım ay gibi çevreleyen bir kavitasyon meydana getirir.Bu görüntüye "Air-crescent" bulgusu (halo belirtisi - mantar topu) denir. Spesifik olmamakla birlikte ilk olarak invaziv *Aspergillus*'u akla getirir, ayrıca *Candida,* HSV, CMV pnömonilerinde ve noninfeksiyöz (lösemik infiltrasyon, hematom) durumlarda da görülebilir. Akciğer BT'de bu bulgu direkt grafiden daha önce saptanır ve tanıyı hızlandırır.

Tanıya Yönelik Girişimler

Febril nötropenik tüm olgularda, radyolojik tetkikler elde edilirken tanıya yönelik girişimlere hızlıca başlanmalıdır.Özellikle güvenli tanı girişimleri, hasta desteğe gereksinim duymadan uygulanmalıdır.

Kültür örnekleri; en az üç kez kan kültürü , varsa plevral sıvı ve akciğer dışı uygun lezyonlardan (deri, ağız içi, sinuslar) alınır. Solunum sistemi infeksiyonu kuşkusunda öncelikle balgam kültürü elde edilmeye çalışılmalıdır.

Balgam tetkiki; mutlaka yapılmaya çalışılmalıdır. Balgam çıkışı yeterli değilse, nebülizatörle % 3 NaCl inhale ettirilerek "indüklenmiş balgam " elde edilmelidir. İnfantlarda gastrik aspiratlar kullanılabilir. Balgam örneğinden gerekli kültürler (bakteriyel, mantar), boyama yöntemleri ve direkt – indirekt floresan antikor testleri yapılabilir. *Pcarinii, M. tuberculosis* ve *Legionella* saptanabilir.

Serolojik testler; çoğu kez tanıya çok yardımcı değildir. Örneğin CMV antijen veya antikorunun bulunması pnömoni için anlamlı olmayabilir. RSV, CMV, *Mycoplasma, Legionella* PCR yöntemi ile daha hızlı ve doğru olarak saptanır.

Transtrakeal aspirasyon; febril nötropenik hastalarda çok önerilmez. Endotakeal tüp aspiratları elde edilebilir.

Bronkoalveoler lavaj (BAL); fiberoptik bronkoskopi ile elde edilen BAL, pnömoni tanısı için kullanılan en önemli örnektir. Aynı yöntemle transbronşial biyopsi (TBB) ve korumalı fırça örnekleri (KFÖ) yapılabilir. BAL, oksijen verilerek $PaO_2 > 60$ mmHg tutulabilen, trombosit > 20,000 /mm^3 olan olgularda uygulanabilir. BAL; *P.carinii, T.gondii,*

M.tuberculosis, Legionella ve RSV infeksiyonlarda tanı koydurucudur. CMV ve HSV saptanması ise kesin pnömoni tanısını göstermez, sitolojik değerlendirme ile desteklenmelidir. Özellikle hematopoetik maliynitelerde ve KİT /PKHN olan transplantlı olgularda BAL'da *Aspergillus*'un saptanması çok önemlidir. BAL'ın bakteriyolojik incelemesinde eşik değer 10^3 cfu /mL olarak kabul edilir. KFÖ ve transbronşial biyopsi, BAL'dan daha invazivdir. Trombosit > 50,000 / mm^3 olmalıdır. Bakteriyel etkenler, CMV ve mantar infeksiyonları ve noninfeksiyöz nedenlerin belirlenmesinde değerlidir.

Transtorasik ince iğne aspirasyonu (TTİA); periferik nodüllerden, kavitelerden genellikle BT eşliğinde yapılabilir. *P.carinii* tanısında önemlidir.Pnömotoraks ve kanama ciddi komplikasyondur.

Açık akciğer biyopsisi; nötropenik hastalarda sık uygulanan yöntem değildir. Eğer sağıltım yaklaşımını değiştirecekse, genel durum iyi ise yapılır. Fiberoptik fluroskopi kullanılarak yapılan biyopsi, plevral oturan lezyonların ayırımında kullanılır ve morbiditeyi azaltır.

Sağıltım

Febril nötropenik bir olguda pulmoner klinik veya radyolojik bulguların belirlenmesinin ardından etkenin saptanmasına kadar geçen sürede empirik sağıltım vakit geçirmeden başlanır. Etken belirlendiğinde uygun sağıltıma geçilir. Onkolojik bir olguda febril nötropeni tanımlandığında ilk olarak bakteriyel infeksiyonlara yönelik *Pseudomonas* dahil Gram negatif ve Gram pozitif bakterileri içerecek kombinasyonlarla sağıltıma başlanır. Bu arada tanısal girişimlere bir algoritma ile başlanarak, kesin etkene ve uygun sağıltıma ulaşılmaya çalışılır (Tablo 2).

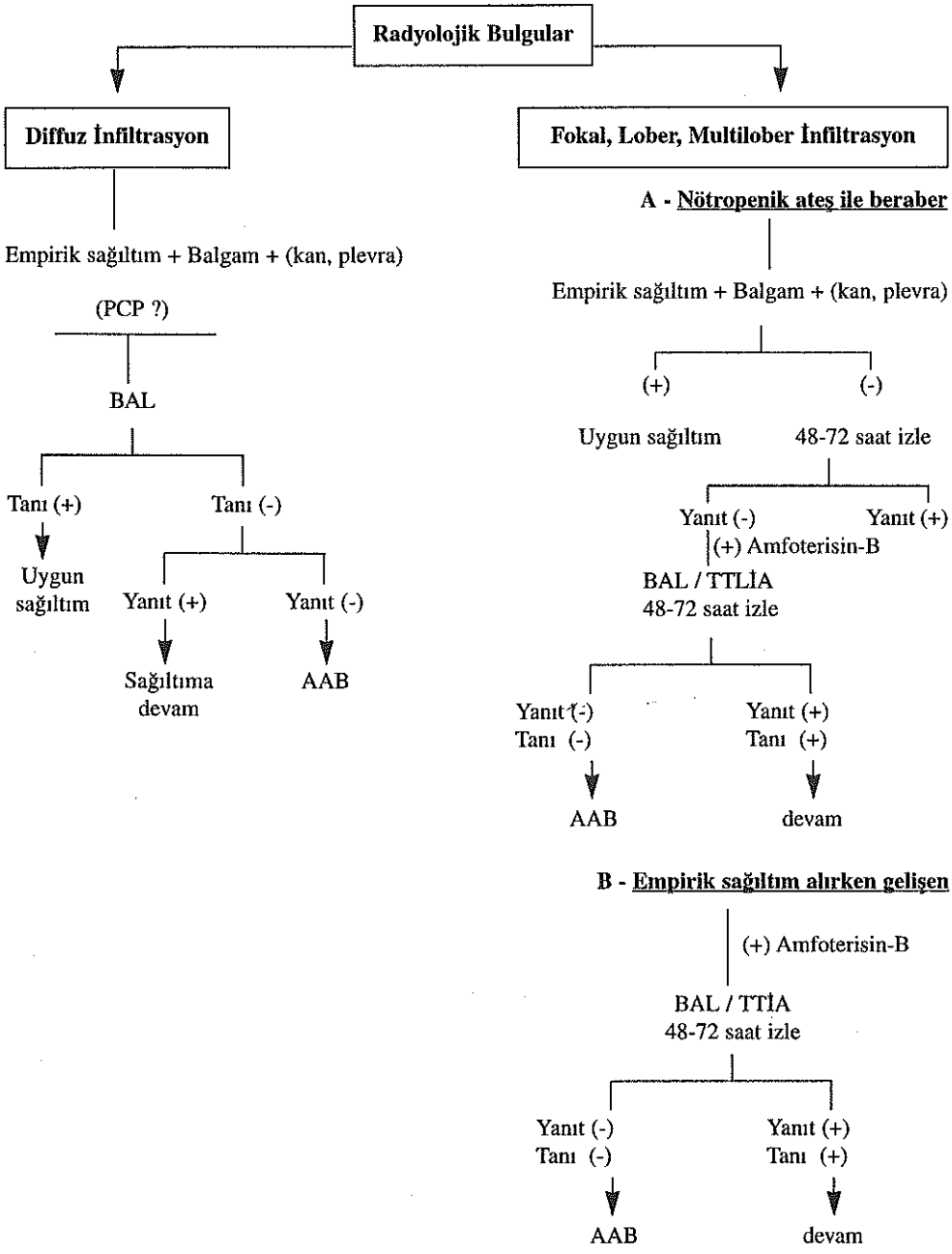
Eğer radyolojik olarak diffüz infiltrasyon varsa ilk kombine antibiyoterapiye olası *P.carinii* pnömonisi nedeniyle kotrimoksazol etkin dozda eklenmeli ve hemen balgam ve diğer kültürler (kan, plevra) elde edilmelidir. 48-72 saat sonra yanıt alınamazsa, glikopeptid (özellikle kateter varsa, hasta şokta ise) eklenir. Bu arada hastanın klinik durumuna göre öncelikle BAL elde edilerek hasta izlenir. İzlemde temel olarak ateş yanıtı önemlidir. 48-72 saatte ateş düşerse ve hasta iyi ise sağıltıma aynen devam edilir. Yanıt yoksa, amfoterisin-B başlanır ve hastanın durumu uygunsa eşzamanlı AAB yapılır.

Febril nötropenik bir olguda empirik antibiyotikler (iki antibakteriyel, sonra glikopeptid) verilirken, radyolojik olarak fokal infiltrasyon saptanırsa, gerekli ilk tetkikler (erken akciğer BT çekilmesi önerilir) alındıktan sonra öncelikle BAL yapılmalıdır. Ateşi süren hastada (başlangıçtan 5.-7. günde) amfoterisin-B başlanarak, klinik yanıt ve BAL sonucuna göre hasta yönlendirilir. Yanıt yoksa ve klinik uygunsa AAB yapılmalıdır.

Eğer fokal infiltrasyonlar nötropenik ateşin başlangıcında saptanıyorsa, mutlaka balgam elde edilerek empirik sağıltım başlanmalı, 48-72 saat izlem sonrası yanıt yoksa, glikopeptid eklenerek, klinik duruma göre bronkoskopi ile BAL elde edilmelidir. Genellikle 48-72 saat izlemi takiben amfoterisin-B başlanıp, 48-72 saat izlem sonucunda klinik ve BAL yanıtına göre karar verilir. Yanıt yoksa ya da tanı konamamışsa AAB yapılmaya çalışılır.

Bu arada nötropeninin düzelmesine paralel olarak akciğerde gelişebilecek pulmoner infiltrasyonlar, yangısal yanıtın belirginleşmesinin bulgusu olabilir. Bu hastaların sıkı izlemi yapılmalıdır.

Tablo 2. Febril nötropenik hastalarda solunum sistemi infeksiyonuna yaklaşım.



KAYNAKLAR

1- Akova M: Kanser hastalarında bakteriyel infeksiyonlara yaklaşım ve empirik antimikrobiyal tedavi, *Flora 3:*3 (1998).

2- Akova M: Nötropenik hastada ateş, *Hematoloji- Onkoloji Derg 1:*48 (1999).

3- Dichter J, et al.: Approach to the immunocompromised host with pulmonary symptoms, *Hematol Oncol Clin North Am 7:*887 (1993).

4- Escamilla R, Hermant C: Pneumonia in immunocompromised patients, *Eur Respir Mon 3:*189 (1997).

5- Ewig S, Glasmacher A, et al.: Pulmonary infiltrates in neutropenic patients with acute leukemia during chemotherapy, *Chest 114:* 444 (1998).

6- Feusner J: Routine chest radiography for pediatric oncology patients with febril neutropenia, *Cancer 6:*1009 (1997).

7- Heussel CP, Kauczor HU, et al.: Early detection of pneumonia in febril neutropenic patients: use of thin-section CT, *AJR 169:*1347 (1997).

8- Heussel CP, Kauczor HU, et al.: Pneumonia in febril neutropenic patients and in bone marrow and blood stem-cell transplant recipients: use of high-resolution computed tomography, *J Clin Oncol 17:*796 (1999).

9- Meis JF, Donnelly JP, et al.: Aspergillus fumigatus pneumonia in neutropenic patients during therapy with fluconazole for infection due to Candida species, *Clin Infect Dis 16:*734 (1993).

10- Rogers T: Rapid diagnosis of infection in the immunocompromised patient, *"Kanser ve İnfeksiyon-Güncel Yaklaşımlar"* kitabında s. 230 (1997).

11- Stokes DC: Respiratory infections in immunocompromised hosts, "LM Taussig, LI Landau (eds): *Pediatric Respiratory Medicine,* 1. baskı" kitabında s. 664, Mosby, Toronto (1999).

12- Stokes DC, Shenep JL, et al.: Role of flexible bronchoscopy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in pediatric patients with cancer, *J Pediatr 115:*561 (1989).

13- Uçan ES ve ark.: Bağışıklığı baskılanmış hastalarda pnömoni tanı ve tedavi rehberi, *Toraks Bült 3:*26 (1998).

14- Winthrop AL, Waddell-Superina RA: The diagnosis of pneumonia in the immunocompromised child: use of bronchoalveolar lavage, *J Pediatr Surg 25:*878 (1990).

15- Won HJ, Lee KS, et al.: Invasive pulmonary aspergillosis : prediction at thin-section CT in patients with neutropenia- a prospective study, *Radiology 208:*777 (1998).