

ALLOJENİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ SONRASI CMV PNÖMONİSİ: OLGU SUNUMU

Uğur ÖNAL¹, Esmâ PEHLİVAN², Mehmet Sezai TAŞBAKAN³, Meltem TAŞBAKAN¹,
Oğuz Reşat SİPAHİ¹, Tansu YAMAZHAN¹

¹Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İZMİR

²Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

³Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İZMİR

ÖZET

Allojenik kök hücre nakli sonrası başta pnömoni olmak üzere sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonları sık görülmekte olup önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Bu yazıda primer myelofibrozis tanısı nedeniyle allojenik kök hücre nakli yapılan ve sonrasında "Graft versus Host Disease" gelişen 45 yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Hasta, kök hücre naklinden sonra aralıklı profilaktik tedavi ile birlikte intravenöz gansiklovir almasına rağmen CMV pnömonisi nedeniyle nakilden bir yıl sonra kaybedilmiştir. Profilaktik tedavinin hematopoetik kök hücre nakli sonrasında CMV infeksiyonlarının sıklığını azalttığı bilinmekle beraber özellikle CMV reaktivasyonunun bağışıklık sisteminin yeniden yapılanmasına bağlı geç dönemde de görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Anahtar sözcükler: CMV, gansiklovir, kök hücre, pnömoni, tedavi, transplantasyon

SUMMARY

CMV Pneumonia After Allogeneic Hematopoetic Stem Cell Transplantation: A Case Report

Cytomegalovirus (CMV) infections, especially pneumonia, after allogeneic stem cell transplantation are frequent infections with high mortality and morbidity. In this report, a 45 year-old male patient with allogeneic stem cell transplantation due to primary myelofibrosis plus Graft versus Host Disease was presented. Our patient died because of CMV pneumonia one year after the transplantation, in spite of prophylactic and intravenous gancyclovir treatment. Although prophylactic treatment decreases the frequency of CMV infections after hematopoetic stem cell transplantations, CMV reactivation at the late phase due to immune reconstitution should be kept in mind.

Keywords: CMV, gancyclovir, pneumonia, stem cell, transplantation, treatment

GİRİŞ

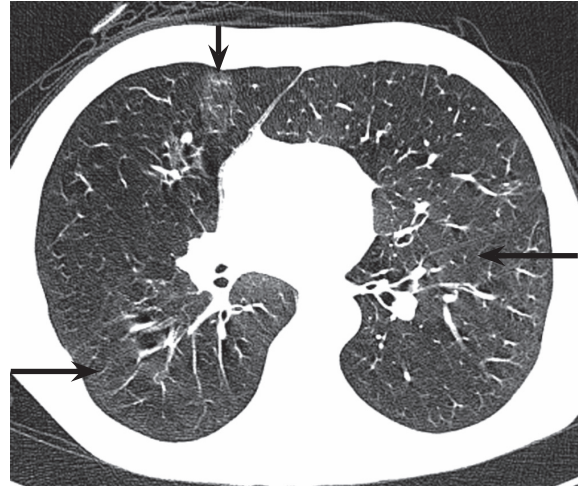
Sitomegalovirüs (CMV) infeksiyonları allojenik hematopoetik kök hücre transfüzyonu (HKHT) sonrası sık karşılaşılan infeksiyonlardan biri olup, CMV pnömonisi bu hasta popülasyonunda mortalite ile ilişkili önemli bir komplikasyondur. CMV infeksiyonlarının büyük çoğunluğu transplantasyondan sonra ilk üç ay içinde latent virüsün reaktivasyonu ile meydana gelmektedir⁽⁹⁾. Ancak HKHT sonrası geç dönemde de CMV infeksiyonlarının görülebileceği akılda tutulmalıdır.

Hematopoetik kök hücre nakli öncesindeki alıcı ve vericinin CMV seropozitiflik durumları risk faktörü açısından önem arz etmekte olup seropozitif alıcıların önemli bir kısmında CMV reaktivasyonu gelişmekte ve tedavilere rağmen yüksek oranlarda CMV hastalığına bağlı mortalite görülmektedir⁽⁸⁾. Bu yazıda, kök hücre naklinden sonra "Graft versus Host Disease" (GVHD) gelişen ve aynı zamanda bir yıl sonra CMV pnömonisi tanısı alan bir olgu sunulmuştur.

OLGU

Alt gastrointestinal sistem kanaması yakınması olan 45 yaşındaki erkek hastada, tetkik sırasında Coombs testi olumsuz hemolitik anemi ve splenomegali tespit edilmiş ve hasta primer myelofibrozis tanısı almıştır. İlk aşamada hidroksiüre tedavisi başlanan hastaya izlemde tam uyumlu akraba donöründen (ablasından) allojenik kök hücre nakli yapılmıştır. Allojenik kök hücre nakli sonrası 16. günde trombosit engraftmanı, 21. günde nötrofil engraftmanı olmuş ve hasta takibe alınmıştır. Hastanın nakilden iki ay sonra ciltte döküntüleri olması üzerine yapılan cilt biyopsisinde bulgular evre 4 GVHD ile uyumlu olarak bulunmuş ve prednol 2 mg/kg/gün tedavisi başlanmıştır. İzleminde solunum sıkıntısı, öksürük, nonproduktif balgam çıkarma ve subfebril ateş yüksekliği yakınmaları da gelişen hasta hospitalize edilmiş bu sırada yapılan tetkiklerde serumda CMV viral yükünün 6000 IU/mL (Abbott Real Time CMV, Germany) saptanması üzerine de olası CMV pnömonisi tanısı ile gansiklovir (10 mg/kg/gün) tedavisi başlanmıştır. Klinik ve laboratuvar yanıt alınan hastanın gansiklovir tedavisi 15 güne tamamlanmış ve hasta valgansiklovir (1x900 mg/gün) profilaksisi ile taburcu edilmiştir. Profilaksiyi bir ay süre ile kullanan hasta sonrasında takiplere gelmemiştir. Dört ay sonra tekrar solunum sıkıntısı, öksürük, balgam çıkarma ve ateş yüksekliği şikayetleri ile başvuran hastanın fizik muayenesinde bilateral akciğerlerde sağda daha belirgin olmak üzere krepitan raller ve hipoksi saptanmıştır. Oksijen desteği almadan bakılan arteriyel kan gazında pH 7.31, pCO₂ 44.4 mmHg, HCO₃ 22.2 mmol/L, pO₂ 49.6 mmHg ve oksijen satürasyonu % 76 olarak görülmüştür. Ön-arka akciğer grafisinde parakardiyal bölgede bilateral non-homojen dansite artışı görülmesi üzerine çekilen yüksek çözünürlüklü bilgisayar tomografisinde de her iki akciğerde bronkopnömonik infiltrasyon ile uyumlu yamalı buzlu cam alanları, asiner nodüller ve lineer dallanan opasiteler saptanmıştır (Resim). Bu bulgu bronkopnömoni ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Aynı zamanda serumda CMV DNA 85354 IU/mL bulunan hasta tekrar hastaneye yatırılarak gansiklovir tedavisi

başlanmıştır. Üç hafta damar içi gansiklovir tedavisi sonrası izlemde CMV viral yükü negatifleşmiş ancak, infeksiyon tablosuyla açıklanamayan pansitopeni gelişmiştir. Laboratuvar sonuçlarında lökosit 1,240/mm³, nötrofil % 71, hemoglobin 8 g/dL, trombosit 28,000/mm³, CRP 13,5 mg/dL, sedimentasyon 87 mm/s olarak bulunmuş ve sonuçlara göre sekonder engraftman yetersizliği tanısı ile metilprednizolon 48 mg/gün tedavisi başlanmıştır. İzleminde solunum sıkıntısının tekrar gelişmesi üzerine hastaya bronkoskopi ve bronkoalveolar lavaj yapılması planlanmış ancak genel durumu bozulan hasta, onam vermediği için bu işlemler yapılamamıştır. İzleminde metilprednizolon ve gansiklovir tedavileri almasına rağmen genel durumu kötüleşen hasta, olası CMV pnömonisi nedeniyle yatışından iki ay sonra eksitus olmuştur.



Resim. Yüksek çözünürlüklü akciğer tomografisi.

TARTIŞMA

Hematolojik maligniteli hastalarda gelişen febril nötropeni önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır ve olguların önemli bir kısmında mikrobiyolojik olarak kanıtlanmış bir infeksiyon kaynağı bulunamamaktadır⁽²⁾. Bu grupta viral infeksiyonlar da göz önünde bulundurulmalı ve hızlı bir şekilde tanıya yönelik incelemeler yapılmalıdır. CMV bu grup hastalarda en sık morbidite ve mortaliteden sorumlu viral etkindir. Böyle bir durumda bu infeksiyon akla getirilerek serumda

CMV viral yük izlemi rutin olarak yapılmalıdır.

Hematopoetik hücre transplantasyonu (HKHT) sonrası enfeksiyon ve relapsın engellenmesi için bağışıklık sistemi unsurlarının sayısal ve fonksiyonel özelliklerini geri kazanması gerekmektedir. Bu yeniden yapılanma süreci doğal ve kazanılmış bağışıklık sistemi için farklılık arz etmektedir. Nitekim B ile T lenfositlerin ve alt gruplarının bahsedilen şekilde nötrofil, monosit ve doğal öldürücü (NK) hücrelere göre bu özelliklerini kazanması bir yıldan fazla bir zamanı bulabilmektedir. CMV spesifik CD8 pozitif sitotoksik T hücre (CTL) yanıtlarının yeniden yapılanması, CMV spesifik CD8 pozitif CTL tepkilerinin olmaması nedeni ile CMV enfeksiyonuna yatkınlık gelişmektedir. Hematopoetik kök hücre transplantasyonu sonrasında, CMV spesifik CD4 pozitif hücre yanıtı CMV hastalığından korunmak için önemlidir. CMV spesifik CD4 pozitif hücrelerin eksikliği HKHT geçiren hastalarda geç CMV hastalığı ve ölüm ile ilişkilidir. Bu hasta grubunda profilaksi alan hastalarda da CMV enfeksiyonu gelişebileceği düşünülmelidir⁽⁶⁾. Olgumuzda da görüldüğü gibi profilaktik tedaviye rağmen olası CMV'ye bağlı pnömoni tablosunun oluşmasında başlıca nedenlerinden birisinin de bağışıklık sisteminin fonksiyonlarının yeteri kadar yapılmamış olmasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Marchesi ve ark.⁽⁸⁾'nin İtalya'da yapmış olduğu çalışmada otolog kök hücre nakli yapılmış myelom ve lenfoma hastalarında CMV reaktivasyonu için risk faktörleri incelenmiş, toplam 327 hastanın 36'sında (20 lenfoma, 16 myelom) antiviral tedavi ihtiyacı gözlenmiş, bu hastaların da üçünde interstisyel pnömoni görülmüştür. CMV reaktivasyonu açısından bağımsız risk faktörleri, nakil öncesinde HbC IgG testi pozitifliği ve T hücreli lenfoma tanısı koyulması olarak belirtilmiştir. Benzer şekilde olgumuzda da nakil öncesi dönemde HbC IgG testi olumlu bulunmuştur. CMV, otolog kök hücre nakli gibi bağışıklık sistemi baskılanmış kişilerde önemli bir fırsatçı patojen olarak karşımıza çıkmakta; duyarlı, hızlı ve özgül testler ile tanının erken koyulup tedavinin başlanması mortaliteyi önemli oranda azaltmaktadır⁽¹⁾.

Hematopoetik kök hücre nakli yapıldıktan sonra CMV pnömonisi gelişen 421 olgunun

incelendiği bir çalışmada altı aylık sağ kalım % 30 olarak saptanmış; olguların 70'inde (% 17) ilk 30 gün içerisinde, 208'inde (% 49) 30-100 gün arasında ve 143'ünde (% 34) ise 100 gün sonrasında CMV pnömonisi görülmüştür⁽⁴⁾. Gansiklovir veya foskarnet ile tedavi edilen olgularda IVIG ve CMV spesifik immünglobülin tedavisine göre mortalitede anlamlı oranda azalma sağlanmıştır. Hastamızda da görüldüğü üzere kök hücre nakli sonrası geç dönemde (>100 gün) olası CMV pnömonisi gelişebilmektedir.

Guo ve ark.⁽⁵⁾'nin Çin'de yapmış olduğu çalışmada allojenik kök hücre nakli yapılan 140 hasta retrospektif olarak incelenmiş; ikisi interstisyel pnömoni olmak üzere toplam 48 olguda (% 4.3) CMV enfeksiyonu, 65 olguda GVHD saptanmış; GVHD gözlenen hastaların da yaklaşık yarısında (% 49.2) CMV enfeksiyonu gelişmiştir. GVHD gelişen hastalarda CMV enfeksiyonu takip ettiğimiz olguda olduğu gibi sık olarak karşımıza çıkmaktadır.

Kök hücre nakli yapılmış hematolojik maligniteli olgularda günümüzde CMV reaktivasyonunun önlenmesinde profilaktik ve preemptif tedavi yaklaşımları benimsenebilmektedir. Hematopoetik kök hücre nakli sonrası preemptif tedavi yaklaşımı ile Ljungman ve ark.'⁽⁷⁾ yapmış olduğu çalışmada CMV hastalığı insidansı transplant sonrasındaki 100 gün ve bir yılda sırası ile % 1.8 ve % 6.3 olarak gösterilmiş olup preemptif tedavi ile bu popülasyondaki CMV hastalığının ve mortalitenin azaltıldığı belirtilmiştir.

Antiviral profilakside kullanılan ilaçlar, başta valgansiklovir olmak üzere, erken gelişen CMV hastalığı sıklığını azaltmaktadır. Ancak, uzun süreli kullanımlarının CMV'ye bağlı komplikasyonların geç ortaya çıkmasına neden olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada nakil sonrası 100 gün ile bir yıl arasında CMV enfeksiyonu oranının % 4'den % 15'e yükseldiği görülmüştür^(3,11). Preemptif tedavi yaklaşımında ise erken dönemde CMV reaktivasyonu gelişen veya GVHD hastalığı nedeniyle yüksek doz steroid tedavisi alan veya CMV'ye bağlı komplikasyon riski yüksek olan olgularda nakilden 100 günden sonrasında da CMV viral yük izlemi önerilmektedir^(10,11). Hastamız takibe gelmediği için CMV viral yük izlemi yapılamamıştır ve

yatışı sırasında da CMV ilaç direnç testi de çalışılmamıştır.

CMV reaktivasyonları, uygun profilaksiye rağmen karşımıza çıkabilmekte ve yine uygun tedaviye rağmen mortalite ile sonuçlanabilmektedir. Öncelikle risk gruplarında bu infeksiyonların yakın takibi yapılarak, oral tedaviden hızlıca parenteral tedaviye geçilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Arda B, Işıkgöz Taşbakan M, Pullukçu H et al. Otolog kemik iliği nakli uygulanan bir hastada gelişen CMV enfeksiyonu, *Ege Tıp Derg* 2006;45(3):207-9.
2. Aslan M, Öz Y, Yasemin ÖZ, Akay MO, Akşit F. Evaluation of febrile neutropenia in hematologic malignancy patients, *Mediterr J Infect Microb Antimicrob* 2014;3:20
<http://dx.doi.org/10.5578/mjima.8786>
3. Boeckh M. Current antiviral strategies for controlling cytomegalovirus in hematopoietic stem cell transplant recipients: prevention and therapy, *Transpl Infect Dis* 1999;1(3):165-78.
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3062.1999.010305.x>
4. Erard V, Guthrie KA, Seo S et al. Reduced mortality of cytomegalovirus pneumonia after hematopoietic cell transplantation due to antiviral therapy and changes in transplantation practices, *Clin Infect Dis* 2015;61(1):31-9.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/civ215>
5. Guo Z, Chen HR, Liu XD et al. Clinical analysis of cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi* 2012;20(4):971-4.
6. Itzykson R, Robin M, Moins-Teisserenc H et al. Cytomegalovirus shapes long-term immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation, *Haematologica* 2015;100(1):114-23.
<http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2014.113415>
7. Ljungman P, Perez-Bercoff L, Jonsson J et al. Risk factors for the development of cytomegalovirus disease after allogeneic stem cell transplantation, *Haematologica* 2006;91(1):78-83.
8. Marchesi F, Pimpinelli F, Gumenyuk S et al. Cytomegalovirus reactivation after autologous stem cell transplantation in myeloma and lymphoma patients: a single-center study, *World J Transplant* 2015;5(3):129-36.
<http://dx.doi.org/10.5500/wjt.v5.i3.129>
9. Mori T, Kato J. Cytomegalovirus infection/disease after hematopoietic stem cell transplantation, *Int J Hematol* 2010;91:588-95.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12185-010-0569-x>
10. Nakamae H, Kirby KA, Sandmaier BM et al. Effect of conditioning regimen intensity on CMV infection in allogeneic hematopoietic cell transplantation, *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15(6):694-703.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2009.02.009>
11. Travi G, Pergam SA. Cytomegalovirus pneumonia in hematopoietic stem cell recipients, *J Intensive Care Med* 2014;29(4):200-12.
<http://dx.doi.org/10.1177/0885066613476454>