



Klinikopatolojik OLGU SUNUMU

Dr. Deniz GÜR ALTUNAY

Saęlık Bilimleri Üniversitesi

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

- 33 yaşında erkek hasta
- Avukat
- İstanbul'da ikamet ediyor.

Şikayet

3

- Beş aydır, üç haftada bir tekrarlayan, birkaç gün süren ateş ve;
 - 1 haftadır olan;
 - Bulantı, kusma
 - İshal
 - Halsizlik
 - 3 gündür olan;
 - Cilt renginde sararma
 - Karın ağrısı
 - İdrar renginde koyulaşma
- Tüberküloz geçirme, tüberkülozlu hasta ile temas, seyahat öyküsü yoktu.

Hikaye

4

- Ateşi müdahalesiz kendiliğinden geriliyormuş.
- 45 gün önce de ikter, trombositopeni ve hafif derecede transaminaz yüksekliği nedeniyle kliniğimizde yatarak takip edilmiş,
- Laboratuvar parametreleri ve radyolojik tetkiklerde patoloji saptanmamış,
- Şikayetleri bir hafta içinde tedavisiz kendiliğinden gerilemişti.

Özgeçmiş

5

- Edinsel immün yetmezlik sendromu (19 aydır)

Kullandığı İlaçlar

- Tenofovir/emtrisitabin (18 aydır)
- Lopinavir/ritonavir (18 aydır)
- Amoksisilin klavulonat (3 gün), ardından levofloksasin (4 gündür)



Fizik Muayene

6

- Genel durumu orta
- Koopere, oryante
- Ateş: **38.4** °C Nabız:88/dk TA: 90/55 mmHg
- Skleralar ve cilt **ikterik** görünümde
- Meningeal irritasyon bulgusu yok
- Solunum ve kalp sesleri doğal
- **Karaciğer** kot altında 4 cm **palpabl**, kıvamı yumuşak, keskin sınırlı, perküsyonla hassas değil
- **Traube kapalı**, dalak nonpalpabl
- Bilateral servikal, supraklavikuler, inguinal ve sağ aksiller, en büyüğü 15 mm'yi geçmeyen, ağrısız, lastik kıvamında **lenfadenopatileri** mevcuttu.



Laboratuvar

7

- **WBC: 2800/mm³**
- **Nötrofil: %82.3**
- **Hemoglobin: 9.9 gr/dL**
- **Platelet: 16.000/mm³**
- **Sedimantasyon: 31 mm/saat**
- **CRP: 16.7 mg/dL (0-0.5)**
- **Prokalsitonin: 3.64 ng/mL**
- **ALT: 99 IU/L**
- **AST: 213 IU/L**
- **Total Bil: 13.8 mg/dL**
- **Direkt Bil: 10.5 mg/dL**
- **Total protein: 4.6 g/dL**
- **Albümin: 2.8 g/dL**
- **ALP: 156 IU/L**
- **GGT: 56 IU/L**
- **LDH: 336 IU/L**
- **aPTT: 36.2 sn**
- **PT: 16.6 sn**
- **INR: 1.18**
- **BUN: 13 mg/dL**
- **Kreatinin: 0.66 mg/dL**
- **Sodyum: 131 mEq/L**
- **Potasyum: 3.2 mEq/L**
- **Kalsiyum: 8.1 mg/dL**

	HIV RNA (kopya/mL)	CD4+ T Lenfosit sayısı (/mm ³)
ART başlangıcında	430984	147 (%4.9)
Tedavinin 1. ayı	4936	204 (%4.9)
Tedavinin 4. ayı	Negatif	137 (%7)
Tedavinin 7. ayı	Negatif	168 (%6.7)
Tedavinin 10. ayı	Negatif	157 (%10.1)
Tedavinin 13. ayı	Negatif	212 (%10.1)
Tedavinin 19.ayı (Başvurudan 1 ay önce)	Negatif	191 (%10.5)

Soru 1

9

Ön tanınız nedir?

1. Akut viral hepatit
2. Kolesistit/kolanjit
3. CMV enfeksiyonu
4. İlaç toksisitesi
5. Tüberküloz
6. *Mycobacterium avium complex* enfeksiyonu
7. AIDS kolanjiyopati



- Anti-HAV IgG, IgM: Negatif
- **AntiHBs: Pozitif**
- HBsAg: Negatif
- Anti-HBc IgG, IgM: Negatif
- Anti-HCV, HCV RNA: Negatif
- Anti-HEV: Negatif
- **Anti-CMV IgG: Pozitif**
- Anti-CMV IgM: Negatif
- CMV PCR (Plazma): Negatif
- EBV VCA IgG, IgM: Negatif
- Anti-Toxoplasma IgG, IgM: Negatif
- Brusella aglutinasyonu: Negatif
- Leptospira IgG, IgM: Negatif
- VDRL: Negatif
- ANA, AMA, ASMA: Negatif
- Anti-LKM: Negatif
- ENA Profili: Negatif

Periferik Yayma

11

- Eritrositlerde anizositoz, hipokromi
- %75 nötrofil, %11 monosit, %9 lenfosit
- %3 metamyelosit
- Çomak artışı

D :

NAME :

DATE : 26.04.1985

NO : 6089349 AN: 160667909

DR. ARÇIĞER GRAFİSİ P.A. (TEK YON)

REC. No : 160667909

Step : Chest

1

12



Toraks BT

13

- Mediastende milimetrik boyutlu lenf nodları
- 2.5 cm derinliğinde bilateral efüzyon
- Parankim alanlarında yaygın retiküler ve nodüler dansite artışları
- Bilateral akciğer subplevral alanlarda milimetrik boyutlu silik sınırlı infiltrasyon alanları



Tüm Batın USG

14

- **Karaciğer boyutu 212 mm**, konturları düzgün, marginal açıları keskin
- Parankim ekojenitesi homojen, **grade 1 steatoz**.
- Yer kaplayan lezyon yok
- Portal ve hepatik venöz sistem doğaldır.
- İntrahepatik safra yollarında dilatasyon yok
- Safra kesesi boyutları, konturları, duvar kalınlığı ve lümeni normal
- Koledok çapı normal
- **Dalak boyutları 170x83 mm**, parankim ekojenitesi homojen
- Batın içi serbest sıvı yok.

Boyun USG

15

- Boyun her iki tarafında **en büyüğü 1 cm** olan çok sayıda,
- Sol supraklavikular bölgede **9.6x4 mm** boyutlu,
- Sağ supraklavikular bölgede **22x5 mm** boyutlu,
- Sağda en büyüğü jugulodigastrik bölgede **22x8 mm** boyutlu asimetric kortikal kalınlaşması ve belirgin yağlı hilusu bulunan çok sayıda hipoekoik **reaktif görünümlü** lenf nodları

Aksiller ve İnguinal Yüzeyel USG

16

- Sağ aksillar bölgede en büyüğü **18x8 mm**
- Sol aksillada en büyüğü **23x9 mm** boyutunda
- Sağ inguinal bölgede en büyüğü **20x7 mm**
- Sol inguinal bölgede de en büyüğü **20x9 mm** boyutlarında kalın korteksli ve belirgin yağlı hilusu bulunan hipoekoik lobüle konturlu **ilk planda reaktif görünümlü** çok sayıda lenf nodları



HIV Enfeksiyonu ve Hepatobilyer Tutulum

- **Akut ve kronik viral hepatitler**
- **İnfiltratif karaciğer hastalıkları:** maligniteler
- **Fırsatçı enfeksiyonlar:** MAC, histoplazmoz, *Candida*, tbc, *Pneumocystis*, *Bartonella henselae*, visseral leişmanyaz
- **Hepatosteatoz:** alkol, obezite
- **İlaç toksisitesi:** ART, INH, trimetoprim-sülfametoksazol...
ve

Evaluation of the HIV-infected patient with hepatobiliary complaints.
In: Wilcox CM. UpToDate (erişim: 05.05.2018). www.uptodate.com

□ AIDS kolanjiyopati:

- Safra yollarında enfeksiyonla ilişkili striktürlerden kaynaklanan biliyer obstrüksiyon sendromu
- CD4 <100/mm³
- Potent ART ile ↓
- *Cryptosporidium parvum*, *Microsporidium*, CMV, *Cyclospora*
- ERCP, MRCP: papiller stenoz+ intrahepatik duktal striktür
- Histopatoloji: Submukozal infiltrasyon, periduktal inflamasyon, interstisyel ödem
- Tedavi: girişimsel yöntemler, UDCA



Kontrastlı Tüm Batın MR

21

- Karaciğer boyutları 22 cm
- 7 mm çaplı **basit parankimal kist**
- Safra kesesi normal boyut ve konfigürasyonda, safra kanalları normal kalibrasyonda
- Dalak uzun aksı 160 mm
- Dalak parankiminde **splenik infarkt alanı?**
- **Pelvik tabanda minimal serbest sıvı**

MRCP

22

- İntrahepatik ve ekstrahepatik safra yollarında patolojik form sinyal değişikliği yok
- Safra kesesi normal lokalizasyonda, duvar kalınlığı fizyolojik, lümen içi patolojik görünüm yok
- Pankreatik kanal normal genişlikte
- Üst abdominal visseral organlar doğaldır.

□ Yatışının dördüncü gününde;

- Genel durumu orta
- PPD: anerjik
- Balgam ve idrar ARB: Negatif
- Total bilirubin: 13.8 mg/dL → 7.5 mg/dL
- Direkt bilirubin: 10.5 mg/dL → 5.1 mg/dL
- Trombosit: 16000/mm³ → 57000/mm³
- Günde bir kez olan terleme ile birlikte seyreden ateşi devam ediyor.

Soru 2

24

Ne yapardınız?

1. PET-CT
2. Kemik iliği biyopsisi
3. Karaciğer biyopsisi
4. Eksizyonel lenf nodu biyopsisi
5. Hepsi



Kemik İliği Biyopsisi

25

- **Hematoloji notu:** Kemik iliği imprint incelemesinde akut **lösemi, lenfoma** veya **myelom düşünülmedi.**
- Doku biyopsi kültürü: Üreme olmadı
- Mikobakteri PCR: Negatif
- ARB: Negatif

- **Kemik iliği biyopsisi patoloji sonucu beklenirken;**
 - PET- CT
 - Eksizyonel lenf nodu biyopsisi
 - Karaciğer biyopsisi planlandı.

PET-CT

27

- **Nazofarens** posterior duvarda artmış FDG tutulumu (SUDmax: 4.3)
- Bilateral **servikal, juguler ve submandibular, supraklavikuler** alanlarda en büyüğü 12 mm,
- Bilateral **aksillar** lojlarda en büyüğü 18 mm,
- **Mediastende** bilateral üst paratrakeal, sağ alt paratrakeal, subkarinal alanlarda ve sağ hiler alanda en büyüğü 12 mm,
- **Renal hilus**, bilateral **paraaortik** alanlarda, **sağ common iliak** lojda en büyüğü 1 cm çaplı minimal artmış FDG tutulumu gösteren **lenf nodları** (SUDmax: 3.2)

- Karaciğer boyutları artmış, FDG tutulumu normal sınırlarda (SUDmax: 2.7)
- Dalakta heterojen karakterde artmış FDG tutulumu (SUDmax: 3.3)
- Aksiyel-apendiküler iskelet sisteminde intramedüller alanlarda yaygın artmış FDG tutulumu (SUDmax: 11.10)

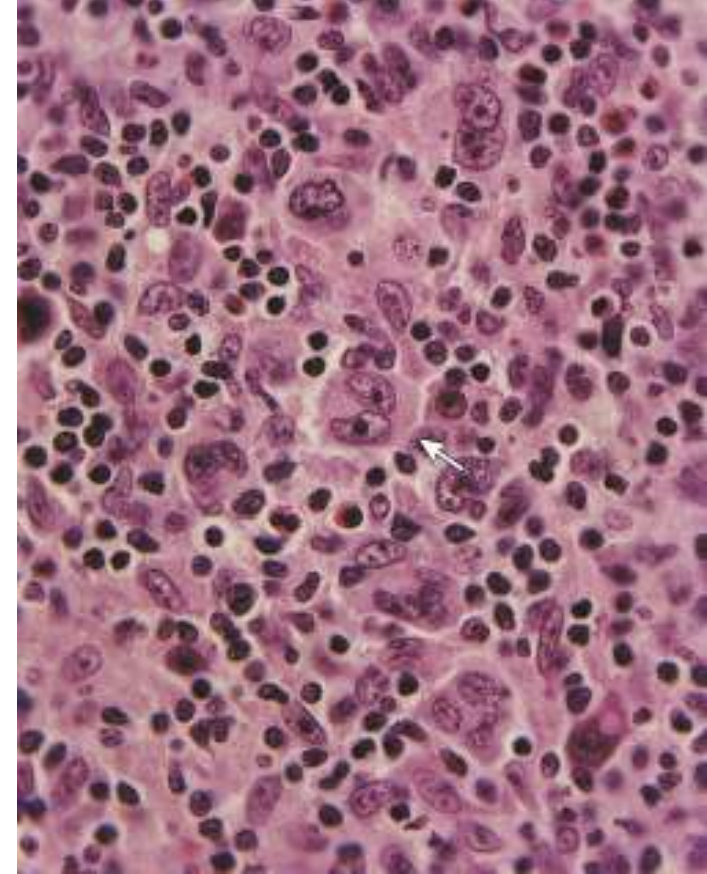
- Her iki **akciğer parankimlerinde** dağınık yerleşimli hafif artmış FDG tutulumu (SUDmax: 3.5) gösteren nodüller, **buzlu cam** dansite artışları, **konsolidasyon** alanları ve **tomurcuklanmış ağaç** görünümleri
- Bulgular öncelikle **enfeksiyöz/inflamasyonel süreçler** lehine değerlendirilmiş.

Kemik İliği Biyopsisi Patolojisi

30

- Seri kesitlerde morfolojik, histokimyasal ya da immünohistokimyasal olarak **spesifik enfeksiyon bulgusu yok**
- Multipl odaklar halinde intertrabeküler ve paratrabeküler lokalizasyonlu, **kemik iliği elemanlarını ortadan kaldıran ve bu alanlarda fibrozise neden olan infiltrasyon**
- Tanımlanan odaklardaki infiltrasyonda **baskın hücre grubu histiyositler**, ayrıca **fokal nekroz** odakları mevcut
- T lenfositler, seyrek plazma hücreleri, eozinofil lökosit ile genellikle mononükleer ve seyrek binükleer formda **“Reed Sternberg” benzeri, iri atipik morfolojide hücreler**. Bu hücrelerde **CD30 ile pozitif** boyanma ve **CD15** ile çok seyrek şüpheli boyanmalar mevcut

- Histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular ön planda "**HODGKİN LENFOMA**" ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.



HIV Enfeksiyonu ve Malignite

HIV-associated malignancies	SIR pre-HAART (1990–1995)	SIR early-HAART era (1996–2002)
ADCs		
Kaposi sarcoma	22 100	3640
PCNSL	5000	>1020
Burkitt's lymphoma	52	49

Lymphoma type	Comments
Burkitt's lymphoma, Burkitt's-like lymphoma	Presents with a higher CD4 ⁺ T-cell count; 100% associated with cMYC translocation
Diffuse large B-cell lymphoma Centroblastic immunoblastic (associated with PCNSL)	Centroblastic 30% EBV [25,26] Immunoblastic 90% EBV and associated with primary CNS lymphoma [25,26]
Extranodal MALT lymphoma	Non-AIDS-defining cancer; rare
Peripheral T-cell lymphoma	Rare
Primary effusion/body cavity lymphoma	Rare; presents in patients in the late stages of HIV; associated 100% with HHV-8 and EBV [25,27]
Plasmablastic lymphoma of the oral cavity	Rare; associated with HHV-8 50% and EBV 50% [26]
Polymorphic B-cell lymphoma (PTLD-like)	Rare
Hodgkin lymphoma	Non-AIDS-defining lymphoma; may present in patients with elevated CD4 ⁺ T-cell count; EBV 80–100% [28]

DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; EBV, Epstein–Barr virus; HHV-8, human herpesvirus 8; MALT, marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue; PCNSL, primary central nervous system lymphoma; PTLD, posttransplant lymphoproliferative disorder.

N/A, not available; NADCs, non-AIDS-defining cancers; NHL, non-Hodgkin lymphoma; PCNSL, primary central nervous system lymphoma; SIR, standard incidence ratio.

HIV Enfeksiyonu ve Malignite

34

□ Patogenez:

- İmmünosupresyon
- HIV'in doğrudan etkileri
- Diğer onkojenik virüslerle koenfeksiyon: HHV-8, EBV, HBV, HCV, HPV, Merkel hücre polyoma virüsü, *Hymenolepsis Nana*...
- Çevresel faktörler

HIV Enfeksiyonu ve Malignite

35

□ Klinik:

- Erken yaş
- atipik patoloji (ileri evre)
- agresif seyir
- hızlı progresyon
- yüksek relaps
- kötü prognoz

- HIV ile enfekte hastaların %40'ına kanser teşhisi konulmakta
- HIV ile ilişkili ölümlerin %28'i maligniteye bağlı

*Akanmu AS. AIDS-associated malignancies. Afr J Med Med Sci 2006; 35 Suppl:57.
Gérard L, Galicier L, Boulanger E, et al. Improved survival in HIV-related Hodgkin's lymphoma since the introduction of highly active antiretroviral therapy. AIDS 2003; 17:81.*

Hodgkin lymphoma in the Swiss HIV Cohort Study

Gary M. Clifford,¹ Martin Rickenbach,² Mauro Lise,³ Luigino Dal Maso,³ Manuel Battegay,⁴ Julia Bohlius,⁵ Emmanuelle Boffi El Amari,⁶ Urs Karrer,⁷ Gernot Jundt,⁸ Andrea Bordoni,⁹ Silvia Ess,¹⁰ and Silvia Franceschi,¹ for the Swiss HIV Cohort Study

¹International Agency for Research on Cancer, Lyon, France; ²Coordination and Data Center, Swiss HIV Cohort Study, Lausanne, Switzerland; ³Epidemiology and Biostatistics Unit, Aviano Cancer Center, Aviano, Italy; ⁴Division of Infectious Diseases, University Hospital Basel, Basel, Switzerland; ⁵Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Bern, Switzerland; ⁶Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland; ⁷Division of Infectious Diseases and Hospital Epidemiology, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland; ⁸Cancer Registry of Basel, Basel, Switzerland; ⁹Cancer Registry of the Canton of Ticino, Locarno, Switzerland; and ¹⁰Cancer Registry of St Gallen and Appenzell, St Gallen, Switzerland

Hodgkin Lenfoma:

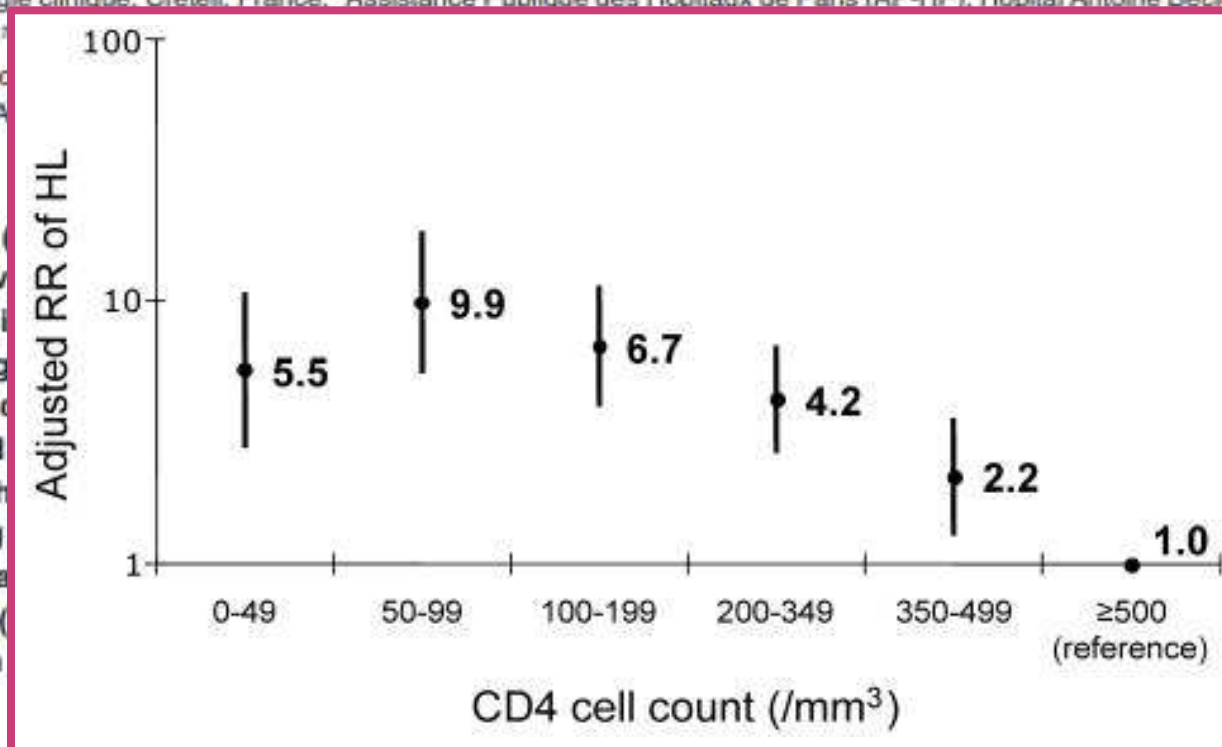
- HIV ile enfekte olmayan popülasyondan 15-30 kat daha yüksek insidans ile en yaygın AIDS tanımlayıcı olmayan malignite
- MSM'lerde sık
- %75-100 EBV pozitif
- CD4+ T lenfosit sayısı ile ilişkisi belirsiz
- ART HL insidansını azaltmıyor

HIV-associated Hodgkin lymphoma during the first months on combination antiretroviral therapy

Emilie Lanoy,^{1,2} Philip S. Rosenberg,³ Fabien Fily,⁴ Anne-Sophie Lascaux,⁵ Valerie Martinez,⁶ Maria Partisani,⁷ Isabelle Poizot-Martin,⁸ Elisabeth Rouveix,⁹ Eric A. Engels,³ Dominique Costagliola,^{1,2,10} and James J. Goedert³ on behalf of the FHDH-ANRS CO4

¹Inserm, Paris, France; ²Université Pierre et Marie Curie, Paris, France; ³Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, MD; ⁴Centre Hospitalier Universitaire Pontchaillou, Service des Maladies Infectieuses et de Réanimation Médicale, Rennes, France; ⁵Hôpital Henri-Mondor, Département d'immunologie clinique, Créteil, France; ⁶Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Antoine Bécélère, Service de Médecine Interne, Clamart, France; ⁷Unité Le Centre d'Information et de Soins de Santé, Boulogne, France; and ¹⁰A

Hodgkin lymphoma (HL) during the first months on combination antiretroviral therapy (cART), suggesting that HIV infection may have had an effect on the introduction of combination antiretroviral therapy (cART), suggesting that reconstitution may occur in HIV-infected cases. We evaluated the effect of CD4 count during the first month on HL risk. In a cohort of 187 HL cases among HIV-infected patients in France, relative risk (RR) and 95% confidence intervals (CI) were estimated using Poisson



for CD4 count and covariates were elevated, but not significant (p=0.42), in months 1-3 on cART. HL risk was significantly higher in patients with CD4 count < 500/mm³ which was largely explained by CD4 count. Further studies on HL are needed. (*Blood* 2010; 115: 1099)

Hodgkin Lenfoma

38

□ Klinik:

- Haftalar-aylar içinde ortaya çıkan asemptomatik **LAP** (%70): ağrısız, lastik kıvamlı %60-80 servikal LAP
- Nonspesifik **enfeksiyon ile uyumlu semptomlar**
- **B semptomları**: ateş, gece terlemesi, kilo kaybı (%20-50)
- **Mediastinal kitle**
- Kaşıntı (%10-15)
- Paraneoplastik sendromlar

Hodgkin Lenfoma

39

□ Ann-Arbor Evrelemesi:

- **Evre I:** Tek lenf nodu bölgesi ya da nodal tutulum olmadan sınırlı ekstralenfatik organ tutulumu
- **Evre II:** Diyaframın aynı tarafında 2 veya daha fazla lenf nodu tutulumu
- **Evre III:** Diyaframın her iki tarafında da tutulum
- **Evre IV:** Ekstremitelerde ya da diğer ekstralenfatik tutulum
- **E:** Sınırlı ekstralenfatik tutulum
- **A:** B semptomları yok
- **B:** B semptomları var
- **E:** Sınırlı ekstralenfatik tutulum

Evre IVB: Karaciğere infiltre Hodgkin lenfoma düşünüldü

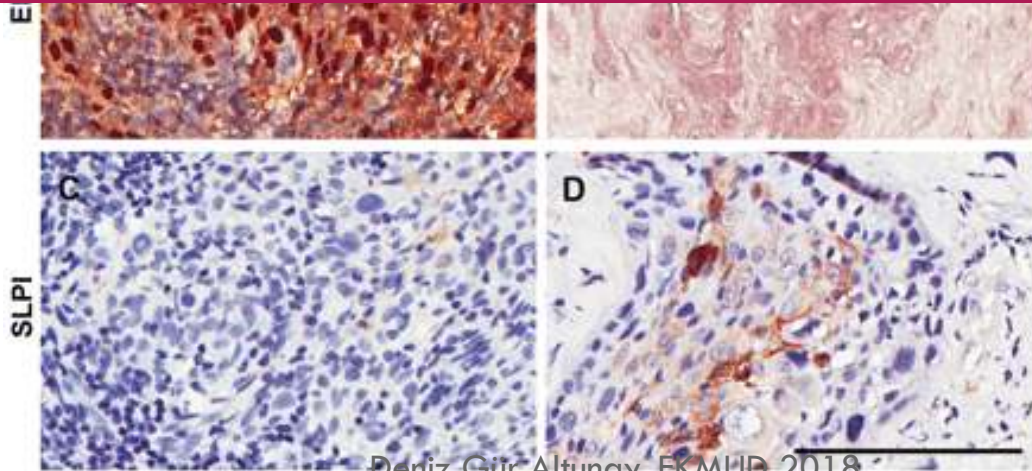
ya

Hodgkin Lenfoma

40

- **EBV ile ilişkisi:**
- **İn situ hibridizasyon: EBER, LMP-1, LMP2a**

EBV VCA IgM, IgG: Negatif
EBER: Negatif



EBV ile ilişkisiz Hodgkin Lenfoma

- Kemoterapi planlandı
- CD4+ T lenfosit sayısı hızlıca düştü
- Akut respiratuvar distres sendromu
- exitus



Teşekkürler...