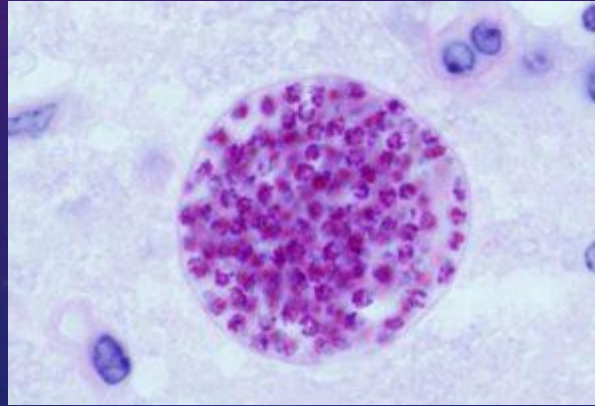


KEMİK İLİĞİ VE HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE ALICILARINDA TOKSOPLAZMOZ



DR. HASAN MÜCAHİT ÖZBAŞ

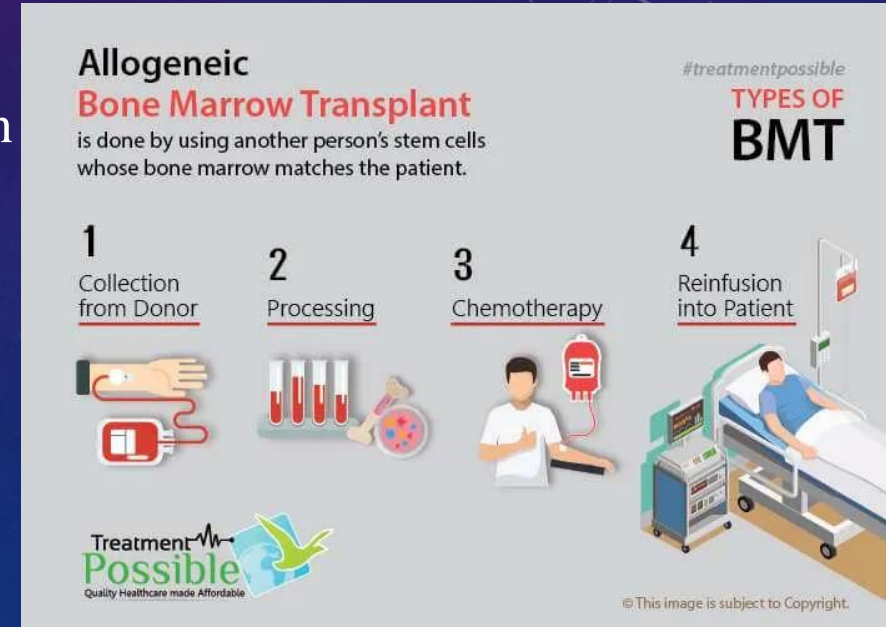
GİRESUN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI AD-HEMATOLOJİ

- Toksoplazmoz immün sistemi sağlam olan kişilerde primer ve kronik (latent) enfeksiyon genellikle belirtisiz seyrederken, immün yetmezlikli kişilerde ölümcül olabilmektedir
- Toksoplazmoz özellikle allojenik hematopoietik kök hücre nakli (HKHN) alıcılarında hayati tehdit eden parazitik bir enfeksiyondur

- Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN); bazı hematolojik malignitelerde (Akut lösemiler , agresif dirençli lenfomlar, multipl myelom ...) bazı solid organ tm (testis ca ..) primer immün yetmezliklerde, kemik iliği yetmezliği (aplastik anemi , PNH, b talasemi majör) durumlarında ve hatta bazı metabolik hastalıklar gibi birçok hastalıkta uygulanan bir tedavi biçimidir



- Otolog HKHN'de kök hücre kaynağı hastanın kendisidir ve engrafman gerçekleşmeden önce enfeksiyon riski bulunmakla birlikte engrafman sonrası ciddi enfeksiyon riski düşüktür
- Allojenik HKHN ise hastanın kendi hematopietik sisteminin yok edilerek sağlıklı bir vericinin hematopietik sisteminin alıcıda baştan kurulmasıdır



1. Dard C, Marty P, Brenier-Pinchart MP, Cécile garnaud, Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, et al. Management of toxoplasmosis in transplant recipients: an update. Expert Rev Anti Infect Ther. 2018;16(6):447-60.

2. Sönmez Tamer Z.G., Alkan M.Z. *Toxoplasma gondii*. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. Editörler: Willke Topçu, Söyletir, Doğanay. Nobel Tıp Kitabevleri, 4. Baskı, sayfa:2224-38

- Allojenik HKHN sonrası gelişebilecek ölümcül komplikasyonlardan biri olan “graft versus host” hastalığının (GVHD) önlenmesi amacıyla hem hazırlık rejimi süresinde hem de kök hücre infüzyonu sonrasında immün süpresif ilaçlar kullanılmaktadır
- Hazırlama rejiminde yaratılan myelosüpresyon, ortaya çıkan doku hasarı ve bariyer kaybı, hastaları bu süreç içinde çok ciddi enfeksiyöz komplikasyonlar açısından riskli duruma getirmektedir.
- Bu myelosüpresyon ve immün süpresyonun ağırlığı ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar için belirleyici faktördür
- HKHN sürecinde hastalar bakteri, mantar, virüs ve parazitlerden kaynaklanan enfeksiyöz hastalıklar için yüksek risk altındadır ve bu enfeksiyonların hepsi bağışıklık sistemi sağlam bireylere göre daha yüksek morbidite ve mortalite riski taşır

HKHN İŞLEMİNE BAĞLI ENFEKSİYONLAR İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

- **HKHN tipi (otolog-allojenik) GVHD riski**
- **Kullanılan vericiye göre (akraba –akraba dışı- HLA doku grubu tam uyumlu –değil- haploidendik)**
- **Kök hücre kaynağına göre HKHN (tipi kemik iliği, kordon kanı, periferik kök hücre) Nötrofil engrafmanı en hızlı olarak periferik kök hücre, daha sonra kemik iliği ve en yavaş olarak da kordon kanı kaynaklı kök hücre nakillerinde gerçekleşir.**
- **Üründe yapılan manüplasyona göre HKHN tipi (T hücre deplesyonu yapılması veya sadece CD34 pozitif seleksiyon)**

- **Hazırlık rejiminin ağırlık derecesi (myeloablative- nonmyeloablative)**
- **İmmün süpresyonun ağırlık derecesi (altta yatan hastalık, alınan önceki kemoterapiler, GVHD riski ve ciddiyeti)**

HEMATOPOİETİK KÖK HÜCRE NAKLİ YAPILAN HASTALARDA *T. GONDİİ* ENFEKSİYONLARI

- **Epidemiyoloji ve patogenezi**
- İmmünkompetan bireylerde doku kistlerine karşı koruyucu immünite oluşmakta ancak parazit tamamen eradike edilememektedir. İmmünsüpresif bireylerde ise doku kistlerindeki bradizoitler yeniden aktive olmakta ve daha sonra yeniden çoğalan ve tüm vücuda yayılarak hayatı tehdit eden hastalığa neden olan takizoitlere dönüşmektedir
- Bradizoit içindeki kistlerin reaktivasyonunun kontrolünde interferon-gamma salgılayan CD4 ve CD8 T hücreler ve doğal öldürücü (NK) hücreler önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle hücresel immün sistem bozuklukları ya da myeloablatif tedaviler *T. gondii*'nin enfeksiyon ve hastalık riskini artırmaktadır

RİSK FAKTÖRLERİ

- HKHN sonrası ilk toksoplazmozis vakası 1983 yılında Hollanda'dan bildirilmiştir
- Bu tarihten sonra çalışmaların yapıldığı ülke, transplantasyonun tipi ve alıcının HKHN öncesi toksoplazma seropozitiflik durumuna göre değişen oranlarda toksoplazmoz-prevalansı bildirilmiştir

- Avrupada, 15 transplantasyon merkezinin katıldığı ve toksoplazmoz vakalarının değerlendirildiği bir çalışmada;
- 6787 otolog HKHN hastasında hiç vaka görülmez iken, 4230 allogenik transplant hastalarının %0,97'sinde toplam 41 vaka bildirilmiştir.
- Bu çalışmada vaka sayısının düşük olması, allogenik HKHN hastalarının %91'ine *Pneumocystis jiroveci* pnömonisi (PCP) profilaksisi için TMP-SMX verilmesi ile ilişkili bulunmuştur.
- Yine bu çalışmada toksoplazmoz gelişen ve transplantasyon öncesi serolojileri mevcut olan hastaların %94'ü *T. gondii* için seropozitif saptanmıştır ve GVHD %73'ünde toksoplazmozdan önce gelişmiştir.
- Ateş ile birlikte en sık nörolojik veya pulmoner semptomları gözlenmiştir; miyokardit otopsi sırasında saptanmıştır. Altı hastada organ tutulumu olmaksızın ateş kaydedilmiştir. 22'si (%63) toksoplazmozdan ölmüştür. Altı günden fazla veya daha uzun süre toksoplazmoz için spesifik tedavi alan 23 hastanın 11'inde (%48) tam yanıt ve diğer 3'ünde (%13) iyileşme olması dikkat çekmiştir
- Fransa'da 2006-2015 yılları arasında tek bir merkezdeki 588 nakil hastasının %3,9'unda ve İtalyan pediatrik HSCT hastalarının %2,1'inde (4/187) toksoplazmoz görülmüştür

HKHN'LERDE TOKSOPLAZMOZ İÇİN BAŞLICA RİSK FAKTÖRLERİ

- Alıcılarda transplantasyon öncesi *T. gondii* antikörlerinin varlığı,
- TMP-SMX profilaksisi alıp almaması ve
- GVHD'nin gelişmesidir.

- Allojenik HKHN hastalarında daha yoğun immünsüpresif tedavi rejimleri kullanılması nedeniyle otolog HKHN'ye göre risk daha yüksektir.
- HKHN alıcılarında toksoplazmoz-gelişimi açısından insidansın ve riskin en yüksek olduğu grup pre-transplant dönemde seropozitiflik saptanan allojenik HKNH hastalarıdır.
- HKHN hastalarında TMP-SMX profilaksisinin kullanılmaması *T. gondii* reaktivasyonu için ana risk faktörü olarak görülmektedir. Profilaksi verilmeyen seropozitif allojenik HKNH alıcılarının %71'inde, profilaksi alanların ise %12'sinde toksoplazmoz geliştiği saptanmıştır.

- **Miyeloablatif hazırlayıcı rejim, yüksek doz total vücut ışınlaması, kordon kanından nakil, haploidentik nakil, tam uyumlu olmayan akraba dışı vericiden nakil, antitimosit globulin tedavisi uygulanan ve düşük CD4 T hücre sayısı (<200 hücre/ μ l) olan hastaların da *T. gondii* reaktivasyonu açısından riskli olabileceği bildirilmiştir.**
- Transplantasyon öncesi alıcıda yüksek toksoplazma IgG titrelerinin saptanması da muhtemelen konakçıdaki yüksek parazit yükünü göstermesi nedeniyle, risk faktörü olarak görülmektedir

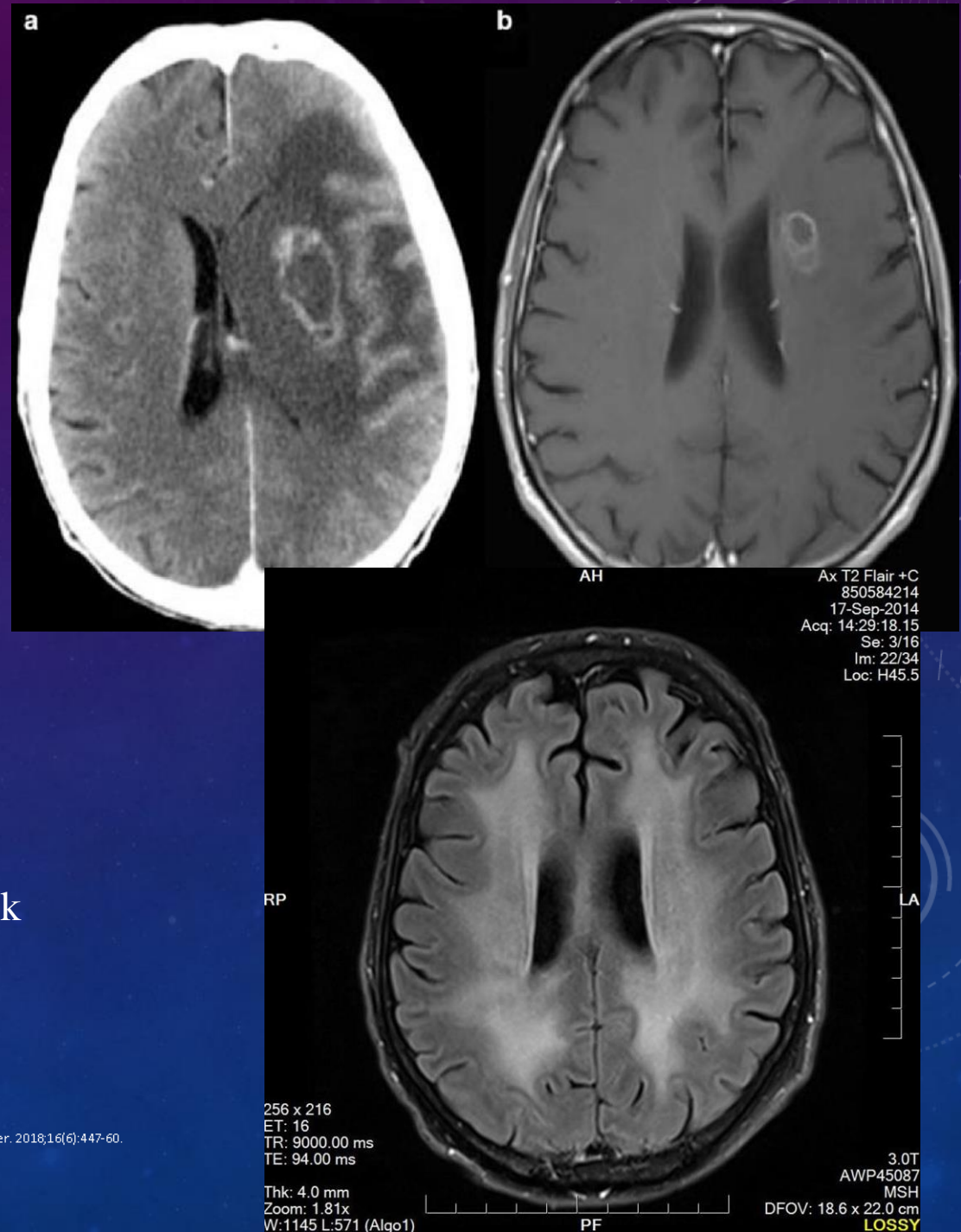
KLİNİK BULGULAR

- İmmün yetmezlikli hastalarda toksoplazmoz çok geniş ve farklı bulgularla klinisyenin karşısına çıkabilir
- Klinik bulgular spesifik olmamakla birlikte hastalığın şiddeti hastanın immünsüpresyon derecesine göre değişmektedir.
- Klinik bulgulara göre primer -reaktivasyona bağlı enfeksiyon ayırımı yapılamamaktadır
- HKHN hastalarında, hastalığın nedeni latent enfeksiyonun reaktivasyonudur ve tipik olarak nakilden sonraki ilk 6 ayda ortaya çıkmaktadır

- HKHN hastalarında toksoplazmozun klinik görünümü spesifik değildir.
- İlgili organa ve parazitin yayılmasına bağlı olarak literatürde çok çeşitli klinik formları tanımlanmıştır.
- Serebral toksoplazmoz, akut distres sendromlu pulmoner toksoplazmoz ve çoklu organ tutulumlu dissemine toksoplazmoz en sık tanımlanan formlarıdır.
- Görme bozukluğu ile birlikte oküler toksoplazmoz (retinokoroidit) ve daha nadiren çok sayıda eritematöz makül ve papülden oluşan ince makülopapüler lezyonlar veya değişken döküntülerle seyreden kutanöz toksoplazmoz gibi klinik formlarda ortaya çıkabilir.

- Spesifik olmamasına rağmen ateş, hastalığın en sık görülen klinik bulgusudur.
- Transplant alıcılarında nedeni açıklanamayan ateşle karşılaşıldığında toksoplazmoz olasılığı mutlaka düşünülmeli ve araştırılmalıdır

- Serebral, pulmoner veya oküler toksoplazmoz olduğunda radyolojik görüntüleme tanıya yardımcı olabilir.
- Serebral toksoplazmoz tanısı için bilgisayarlı tomografi (BT) veya tercihen daha duyarlı olan manyetik rezonans görüntüleme (MRI) yapılmalıdır.
- Genellikle radyolojik görüntülemede beyin apsesi (homojen nodüller, halka şeklinde kontrast tutan, etrafı ödemli ve kitle etkisi yapan lezyonlar) veya diffüz ensefalit (nonfokal ve atipik lezyonlar) bulguları saptanabilir.



- Seropozitif allojenik HKNH alıcıları, *T. gondii*'ye bağlı enfeksiyon ve hastalık gelişimi açısından en riskli hastalardır.
- Allojenik HKHN alıcılarında görölme sıklığına göre klinik formlar; dissemine (yaygın) hastalık (%25), serebral toksoplazmoz (%10), izole ateş (%4) ve oküler toksoplazmozis (%4) şeklindedir.
- Toksoplazmoz riskinin yüksek olduğu hastalar transplantasyon sonrası dönemde izlenmeli ve/veya kemoprofilaksi almalıdırlar

- Pulmoner toksoplazmozda, toraks BT'de genellikle diffüz veya lokalize infiltratlar veya alveolar ile interstisyel pnömoni ile retikülonodüler bir patern vardır.
- Toksoplazmik korioretinit vakalarında fundoskopik muayenede, bir veya iki gözde vasküler olmayan dağılıma sahip pamuksu lezyonlar ve aktif retinit odakları görülebilir



Tanımlar	Kriterler
Toksoplazma enfeksiyonu	Organ tutulumu kanıtı olmaksızın kan toksoplazma PZR pozitifliği veya seronegatif olan hastada transplantasyon sonrası <i>T. gondii</i> için serokonversiyon gelişmesi (ateşli veya ateşsiz)
Toksoplazma hastalığı (Toksoplazma enfeksiyonu+organtutulumu)	<p>Olası (possible) hastalık: Radyolojik (BT veya MR) ve klinik olarak organ tutulumu ile uyumlu</p> <p>Kuvvetle muhtemel (probable) hastalık: Radyolojik ve klinik olarak organ tutulumu + <i>T. gondii</i> DNA'sının kan, doku biyopsisi veya vücut sıvılarında (BAL, BOS) PZR ile saptanması</p> <p>Kesin hastalık: Organ tutulumunun histolojik veya sitolojik kanıtı (doku biyopsisi, vücut sıvıları veya otopside takizoitlerin gösterilmesi).</p>

TANI

- Hızlı spesifik tedavi, transplant alıcılarının prognozunu büyük ölçüde etkilediğinden, toksoplazmoz tanısı hızlı bir şekilde konulmalıdır
- Bununla birlikte, transplant alıcılarında toksoplazmoz tanısı, spesifik olmayan klinik görünüm, bağışıklığı baskılanmış hastalarda laboratuvar tanı araçlarının düşük duyarlılığı ve latent bir enfeksiyonu diğerinden ayırt etmedeki güçlük nedeniyle hala zordur.

- Enfeksiyonun olağan biyolojik belirteçleri (yani C-reaktif protein ve prokalsitonin), toksoplazmozdan şüphelenen klinisyenlere yardımcı olamamaktadır
- Ayrıca, sepsis, solunum yolu enfeksiyonları ve menenjit/ensefalit tanısında kullanılan moleküler temelli yeni test panellerinde *T. gondii* yer almadığı için tanı da moleküler testler kullanılamamaktadır
- Kesin tanı için histolojik veya sitolojik inceleme yapılması gerekmektedir. *T. gondii* takizoitlerinin ilgili organlarda gösterilmesi, hematoksilen veya Giemsa ile boyanmış doku biyopsilerinin histopatolojik incelemesi (tercihen immünohistokimya kullanılarak) veya Giemsa ile boyanmış kemik aspiratları, sitosantrifüjlenmiş BAL (bronkoalveoler lavaj) sıvısı veya BOS'un doğrudan mikroskopik incelemeleri ile mümkündür.

- Hızlı ve ucuz olmasına rağmen, bu tekniklerin duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Aynı zamanda invaziv prosedürler gerektirdiğinden, yalnızca kritik hastalarda tercih edilmelidir
- Yoğun immünosupresif tedavi, IgG, IgM ve/veya IgA'nın üretimini ve kinetiğini değiştirebileceğinden nakil alıcılarında toksoplazmozun serolojik analizi zordur.
- Ancak, serolojik testler transplantasyon öncesi donör ve alıcının serolojik durumunu saptayarak yüksek riskli hastaları belirlemede, ampirik tedavi yönetiminde ve daha nadiren, yakın zamanda gelişen birincil enfeksiyonun gösterilmesinde yararlıdır, transplantasyon sonrası izlem için uygun değildir

Toksoplazmoz	Klinik özellikler	Görüntüleme	Tanı materyali	Tanı yöntemi	Ayırıcı tanı
Dissemine toksoplazmoz	Ateş + tutulan organlara ait klinik bulgular	Tutulan organa ait görüntüleme	Kan, Kemik iliği aspiratı, BAL, BOS, Biyopsi materyali	PZR PZR (Giemsa) PZR, histoloji	Diğer enfeksiyonlar: viral enfeksiyonlar (HSV, VZV, CMV); bakteremi, fungemi; GVHD
Serebral toksoplazmoz	Beyin apsesi, ensefalit	MRI, BT	BOS Beyin biyopsi	PZR, Giemsa PZR, histoloji	Diğer enfeksiyonlar: mikobakteriler, kriptokokal enfeksiyonlar, bakteriyel apse, Chagas hastalığı Maligniteler PML

Korioretinit (posterior üveit)	Göz ağrısı, Görme kaybı, Vitreusta inflamasyon	Fundusoskopik muayene: vasküler dağılım göstermeyen sarı- beyaz, pamuksu lezyonlar; Bir veya iki gözde çoklu aktif retinit odakları	Humor aköz, vitreus mayi	PZR	Diğer enfeksiyonlar: HSV, VZV, CMV T. pallidum Toxacara türleri
Pnömoni	Ateş, dispne; non-produktif öksürük, akut distres sendromu, hipoksi	Toraks BT: Retikülonodüler, yaygın veya lokalize infiltratlar İnterstisyel pnömoni	BAL Kan	PZR (Giemsa) PZR	Diğer enfeksiyonlar: Pneumocystis jirovecii, Mycoplasma pneumonia, Chlamydia pneumonia, Legionella pneumophila, virüsler Diffüz alveolar kanama Akut ilaç reaksiyonu

KORUNMA VE PROFİLAKSİ

- **Transplantasyon öncesi izlem**
- Verici ve alıcının serolojik durumunun bilinmesi, nakil sonrası dönemde toksoplazmozun önlenmesi ve yönetimi için önemlidir
- Özellikle toksoplazmoz riski yüksek olan hastalar nakil sonrası izlenmeli ve/veya kemoprofilaksi almalıdır
- Bu nedenle nakil öncesi *T. gondii* serolojisi her zaman reaktivasyon veya enfeksiyon riski altındaki bireyleri belirlemek için genel popülasyonda beklenen seroprevalansa bakılmaksızın hem donör hem de alıcıda test edilmelidir

TRANSPLANTASYON SONRASI İZLEM

- HKNH alıcılarında transplantasyon sonrası serolojik taramanın, bu hastalarda immünsüpresyona bağlı antikor yanıtının değişebilmesi ve yorumlanmasındaki zorluklar nedeniyle yararı bulunmamaktadır.
- *T. gondii*'ye spesifik IgG titrelerindeki geçici artış, kan transfüzyonu yoluyla geçen pasif antikorlara bağlı olabilmektedir. Bu durumlarda *T. gondii* kantitatif *PZR* testleri daha yararlı olabilmektedir.
- Yüksek riskli hastaların rutin periferik kan *PZR* testi ile izlemi, klinik bulguların gelişiminden önce dolaşımdaki DNA'yı tespit edebilmektedir.
- Preemptif strateji (rutin seri *PZR* testi bakılması ve pozitiflik saptandığında tedavinin başlatılması), profilaktik TMP/SMX tedavisinin engrafman öncesi myelosüpresif yan etkisi nedeniyle kullanılmadığı durumlarda faydalı olabilmektedir.

KEMOPROFİLAKSİ

- Transplant hastalarında kemoprofilaksi için çeşitli ilaçlar ve rejimler değerlendirilmiştir.
- TMP/SMX en yaygın kullanılan ve ilk tercih edilecek antimikrobiyaldir. Aynı zamanda *T. gondii*, *Pneumocystis*, *Listeria* ve *Nocardia*'ya karşı da etkilidir.
- Bununla birlikte, myelosüpresif etkisi nedeniyle sıklıkla HKHN hastalarına yalnızca engraftmandan sonra verilir. TMP/SMX (80/400 mg) günlük olarak verilebilir, ancak TMP/SMX (160/800 mg) genellikle haftada üç kez verilir

- Profilakside kullanılacak alternatif antimikrobiyaller, atovakuon (1500 mg/gün), dapson (50 mg/gün) + pirimetamin (50 mg/gün) + folinik asit (25 mg/hafta), pirimetamin/sülfadoksin + folinik asit, klindamisin veya azitromisin + pirimetamin 'dir
- Tüm seropozitif allojenik HKHN hastalarına profilaksi verilmelidir. Profilaksinin süresi engrafmandan sonra en az altı ay olmalıdır.
- Aktif hastalık tanısı koyulup tedavi edildikten sonra sekonder profilaksi verilmelidir. Sekonder profilaksi immünsüpresyon hali düzelene kadar devam etmelidir

TEDAVİ

-
- Transplantasyondan sonra gelişen toksoplazmozun optimal tedavisi net değildir
- Toksoplazmoz için önerilen birincil tedavi, primetaminin (200 mg/gün oral yükleme, 50-100 mg/gün oral) sülfadiazin (4-6 g/gün, oral veya IV) ile kombinasyonudur.
- Primetaminin hematolojik yan etkileri nedeni ile tam kan sayımı takibi ve folinik asit veya lökovorin (5 ile 25 mg) ile birlikte verilmesi gerekebilir
- Sülfadiazine karşı aşırı duyarlılık veya alerjik reaksiyonlar olması durumunda, primetamin, klindamisin (2,4 g/gün oral veya IV) veya azitromisin ile kombine edilebilir.

- Atovakuon, doksisiklin ve dapson da alternatif ajanlardır, ancak toksoplazmoz için yeterli veri bulunmamaktadır.
- Tedavi süresi 4 ila 6 haftadır, ancak tedavi kesilirken hastanın durumuna göre karar verilmelidir. Bu hastalarda tedavi sonrası sekonder profilaksi standardize edilmemekle birlikte immünsüpresyon devam ettiği sürece verilmelidir.
- Toksoplazmozun prognozu, tanının koyulması için geçen süreye, tedaviye yanıtı ve immüno­ süpresyonun derecesine bağlıdır. Tanıyı erken koymak önemlidir

- FARKINDALIK-SIKI TAKIP-ZAMANINDA TANI TESTLERİ VE TEDAVİ İMMUNSÜRESİF HASTADA FARK YARATIR