



HIV ve Hematolojik Sorunlar

Dr. Nur Soyer

18/06/2023

Olgu 1

- 48 yaş K
- 3 gündür aralıklara tekrarlayan burun kanaması ile acil servise başvuruyor.
- FM: hafif solukluk, organomegali yok. Gövde ve ekstremitelerde peteşiler mevcut.
- Lab:
- WBC: 5670/ μ L, Hgb: 10.8 gr/dL, plt: 3000/ μ L
- Periferik yayma: trombositopeni, ek bulgu yok

Olgu 1

- Ön tanı ITP, dışlama için;
- Viral tetkikler, USG, ANA
- Viral tetkikler: HIV pozitif
- IVIG 1 gr/kg/gün 2 gün başlandı.
- Ardından ART tedavisi eklendi

Olgu 2

- 52 yaş E
- Ateş, halsizlik ve genel durum bozukluğu ile acile başvuruyor.
- Ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yok.
- FM: ateş: 38.8 C^o, organomegali yok
- WBC:3000/ μ L ,hgb: 15 gr/dL, plt: 50000/ μ L
- Periferik yayma: lökopeni ve trombositopeni, ek bulgu yok
- Kreatinin: 1.8 mg/dL

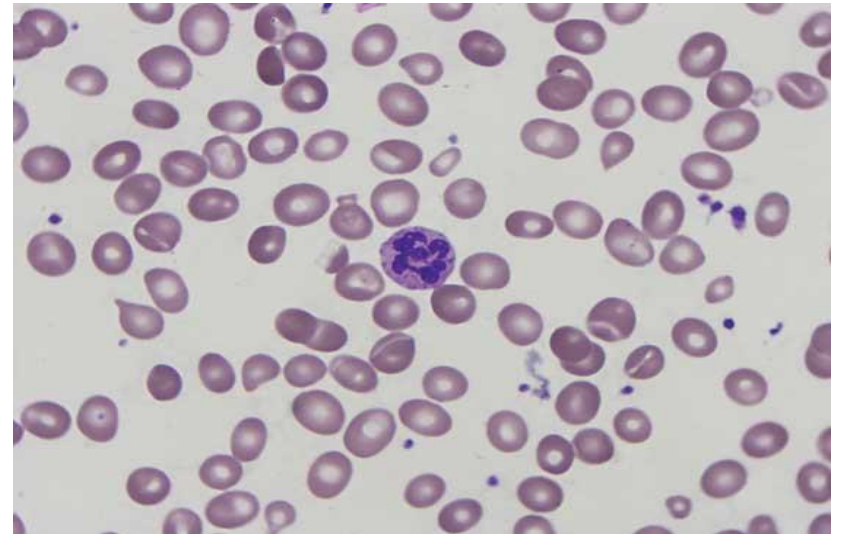
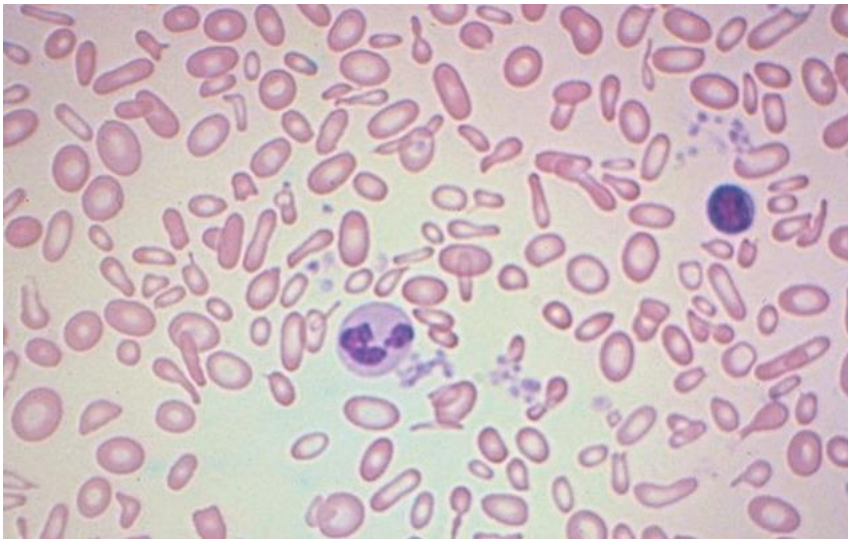
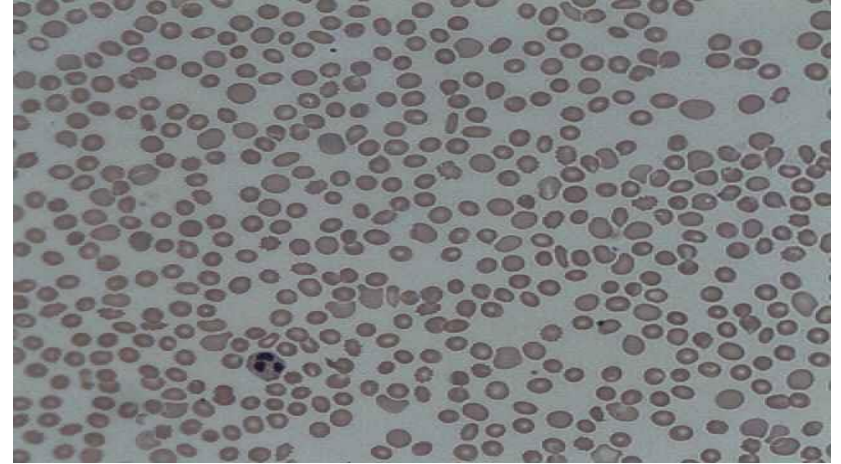
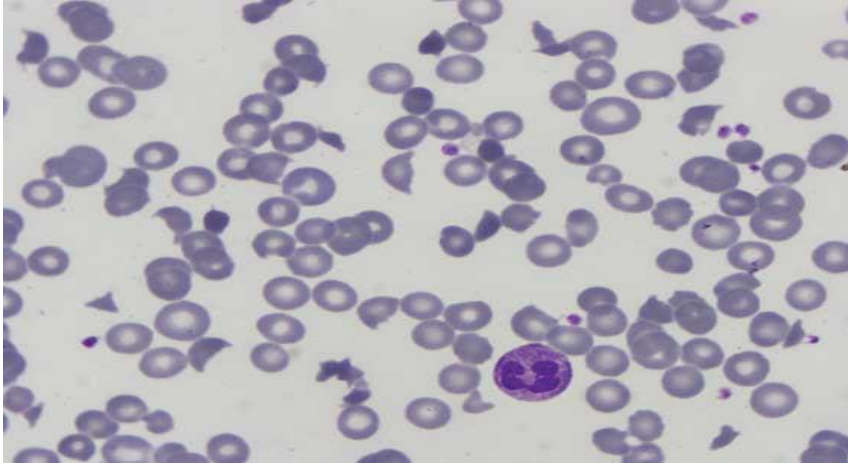
Olgu 2

- Ferritin 69,717 ng/mL
- HLH ile yatış ve tetkikler
- Tüm vücut BT: Uylukta subkutan abse
- KIAB: malignite yok. Hemofagositoz ile uyumlu bulgular
- Viral tetkikler: HIV +
- Antibiyotik ve ART tedavisi başlandı
- HLH kendiliğinden geriledi

HIV ve Sitopeniler

- Anemi, trombositopeni, lenfopeni, nötropeni veya bisitopeni, pansitopeni
- En sık nötropeni sonra anemi ve trombositopeni
- ART ile sitopeniler düzelir
- Mekanizma:
 - HIV hematopoetik hücreleri infekte edebilir
 - Proinflamatuvar sitokinlerle hematopoezi baskılar
 - Fırsatçı enfeksiyonlar hematopoezi etkiler
 - Otoimmün olaylar ve vitamin eksiklikleri
 - Karaciğer hastalığı
 - İlaç ilişkili (antibiyotik veya kemoterapi)

HIV ve Sitopeniler



Semptomatik hastada sitopeniler

- CD4 <200/ μ L ve sitopeni varsa;
 - Fırsatçı enfeksiyon
 - Malignite
 - Hemofagositik lenfhistiositoz
 - Trombotik mikroanjiopatiler
 - Makrositik anemi (Vitamin B12, folik asid eksikliği, tiroid hastalıkları, karaciğer hastalığı, alkol)
 - Mikrositik anemi (demir eksikliği ve talasemi)
 - İlaç ilişkili hemolitik anemiler

Hemofagositik lenfohistiositoz

Tanı Kriterleri 2004

1-HLH ile uyumlu moleküler tanı

2-Aşağıdaki 8 ölçütten en az 5'inin gösterilmesi

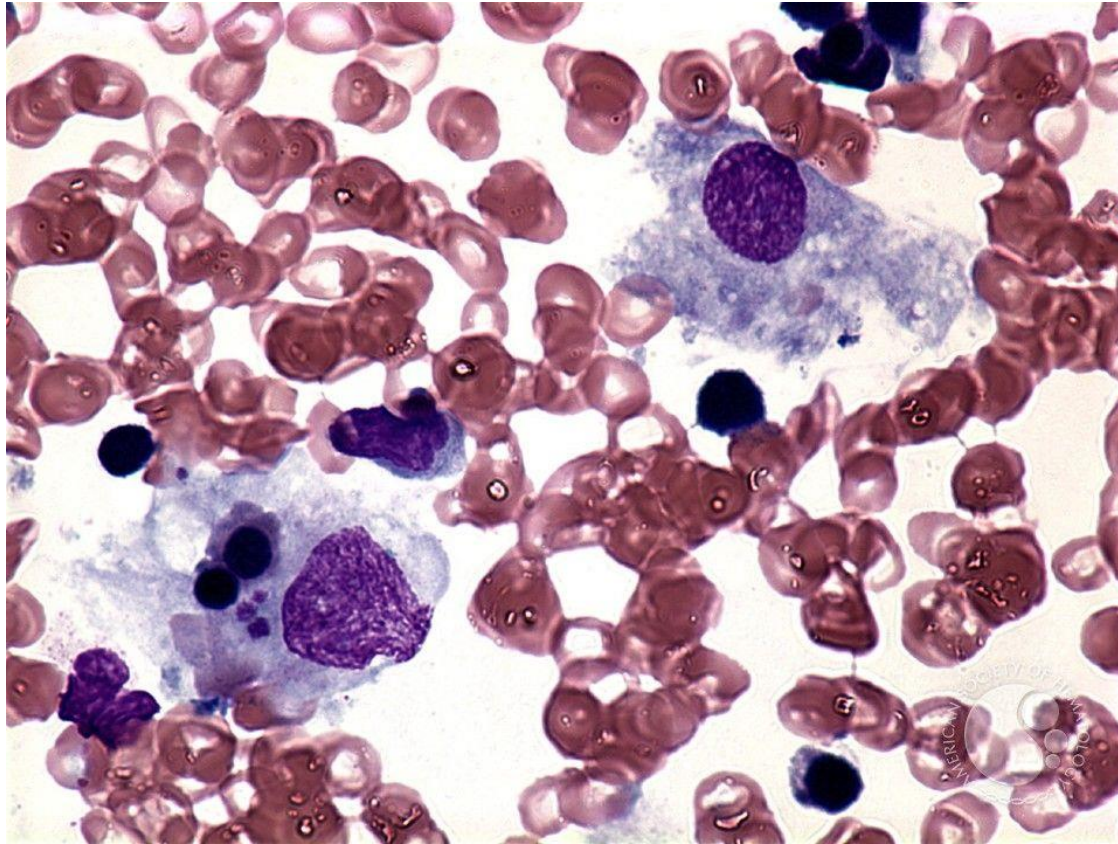
Klinik	Laboratuvar	Histopatoloji	Aşağıdaki 4 ölçütten en az 3'ü	Aşağıdakilerden en az biri	Destekleyici diğer bulgular
<ul style="list-style-type: none">• Ateş• Splenomegali	<ul style="list-style-type: none">• Sitopeni• (en az 2 seride görülen)• Hemoglobin<90g/L• Trombosit<100x10⁹/L• Nötrofil <1x10⁹/L• Hipertrigliseritemi ve/veya hipofibrinojenemi• Açlık trigliserit ≥ 265 mg/dl• Fibrinojen≤1,5 g/L	<ul style="list-style-type: none">• Kemik iliği, dalak yada LAP'de malignite kanıtı olmadan hemofagositozun gösterilmesi	<ul style="list-style-type: none">• Ateş• Splenomegali• Sitopeni (en az 2 seride görülen)• Hepatit	<ul style="list-style-type: none">• Hemofagositoz• Yüksek ferritin• Yüksek sIL-2Rα• Düşük ya da saptanamayan NK hücre aktivitesi	<ul style="list-style-type: none">• Hipertrigliseritemi• Hipofibrinojenemi• Hiponatremi

Hiperferritinemi ≥ 500 μ g/L
Düşük NK aktivitesi
Çözünebilir CD25 ≥ 2400 U/ml

3 yeni kriter

Tanı Kriterleri 2009

Hemofagositik lenfohistiositoz



Semptomatik hastada sitopeniler

- Tam kan sayımı
- Periferik yayma
- Tüm vücut BT veya PET/BT
- KIAB
- Akım sitometri
- Genetik testler

Asemptomatik hastada sitopeniler

- Bu hastalarda ağır infeksiyon riski daha düşük
- Daha ayrıntılı değerlendirme yapılabilir
- ART alan hastalarda;
 - Non-HIV hastalardaki gibi yaklaşım
- ART almayan hastalarda;
 - ART tedavisine başlanır
 - HIV dışında belirgin bir sorun yoksa sitopeniye yönelik araştırmayı birkaç ay erteleyebiliriz

ART başlamak için sitopeni engel mi?

- Sitopenisi olan HIV hastalarına ART başlanmalı
- Özel durumlar hariç (kriptokok menenjitisi gibi)
- Spesifik bir sitopeninin varlığı ART seçimini etkilemez
- Ama tedavi edilen ve ilaç rezistansı olan vakalarda sitopeni de varsa zidovudin önerilmez

Anemi

- Vitamin eksikliği anemileri
- Hipokrom mikrositer
 - Demir eksikliği: hemogram, periferik yayma, retikülosit, Fe, TDBK, ferritin, transferrin saturasyonu
- Makrositer
 - Makroovalositoz, hipersegmente PNL, vitamin B12 ve folat düzeyi

Anemi

- Parvovirüs: Eritroid progenitörleri tutar
- Derin anemi ve retikülositopeni
- ERT transfüzyonu gerekebilir
- Hemolitik anemiler:
- Otoimmün hemolitik anemiler, G6PD eksikliği, ilaç-indüklemeli hemolitik anemiler
- Retikülositoz, LDH, total bilirubin ↑ ve haptoglobulin ↓

Anemi

- Hipersplenizm ve kronik hastalık anemisi
- Endokrinopatiler
- Tedavi :
 - ERT transfüzyonu ağır anemiler ve ciddi kanamalarda
 - Vitamin eksikliğinde replasman
 - Altta yatan durumun tedavisi
 - EPO ancak endikasyonu olan vakalarda

Trombositopeni

- ITP, HIV'li hastada başlangıçta sık
- Ama ART tedavisi altında beklenmez
- ITP dışlama tanısı olduğundan diğer sebepleri araştır!
 - İlaç indüklemeli trombositopeni
 - Pseudotrombositopeni
 - HCV
- Steroid, IVIG, PLT tx, TPO reseptör agonistleri

Nötropeni

- ART tedavisi alanlarda nadirdir
- ART almayanda HIV, infeksiyonlar, malignite neden olabilir
- Ama etkin ART tedavisi ile ihtiyaç ↓
- PNL < 500-750/ μ L ise G-CSF 5 ugr/kg/gün dozunda verilebilir
- Hematolojik malignitesi olanda kullanımı, non-HIV malignite ile aynı

Olgu 3

- 27 yaş E
- HIV tanısı ile 4 yıldır ART alıyor
- Sol supraklavikülerde ele gelen şişlik şikayeti ile yapılan bx: Hodgkin lenfoma, mikst sellüler
- PET/BT: sol supraklaviküler ve sol servikalde FDG tutuluşu olan LAP'lar

Olgu 3

- KIAB: normosellüler
- Evre IIA hastalık
- Hastaya 4 kür ABVD
- Ardından tutulu alan RT
- Remisyonda izlemde

Olgu 4

- 36 yaş E
- 5 yıldır HIV tanısı ile ART alıyor
- Ağustos 2020'de sol inguinal LAP fark etmiş.
- Son 1 aydır ateş, kilo kaybı da eklenmiş.
- FM'de sol inguinal 5*3 cm LAP saptanmış

Olgu 4

- BX: HIV enfeksiyonu ilişkili lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma, EBV pozitif
 - immünglobülin gen rearanjmanı analizinde B hücreler klonal yapıda bulunmuş, T hücre reseptörü gen rearanjmanı analizinde ise T lenfositler poliklonal
 - Bcl-6 : neoplastik büyük atipik hücrelerin bir kısmı pozitif
 - c-myc : neoplastik büyük atipik hücreler yaygın pozitif
 - Ki67 : neoplastik büyük atipik hücrelerde yüksek proliferasyon indeksi
- Evreleme amaçlı KIAB, Tüm vücut BT

Olgu 4

- BT: Bilateral supraklavikuler, mediastinal, prekaval paraaortik, parailiak ve sol inguinal çok sayıda büyüğünün kısa aksı 4,5 cm ye ulaşan LAP mevcuttur.
- R-CHOP 6 kür 21 günde bir
- Kontrol PET/BT: Önceki tetkikte bilateral supraklavikuler, mediastinel yerleşimlerde, abdominopelvik bölgede ve bilateral inguinofemoral alanda görüntülenen hipermetabolik lenf nodlarında izlem sürecinde tam metabolik, parsiyel/ belirgin morfolojik regresyon gelişmiştir.
- TR ile izlemde

Olgu 5

- 63 yaş E
- 2013 yılından beri HIV +
- ART alıyor
- Mayıs 2019'da sol supraklaviküler LAP
- Alınan bx: plazmablastik lenfoma
- KiAB: Plazmablastik lenfoma infiltrasyonu

Olgu 5

- Evreleme PET/BT:
- Sol alt servikal zincir boyunca, aksillada, mediastende, batında aortakaval zincir boyunca konglomere görünümde yaygın hipermetabolik lenf nodu tutuluşları izlenmiştir.
- Kemik yapılarında hipermetabolik odaksal nitelikte lenfoma tutuluşu ile uyumlu olabilecek bulguların varlığı dikkat çekmiştir.
- Evre 4A hastalık

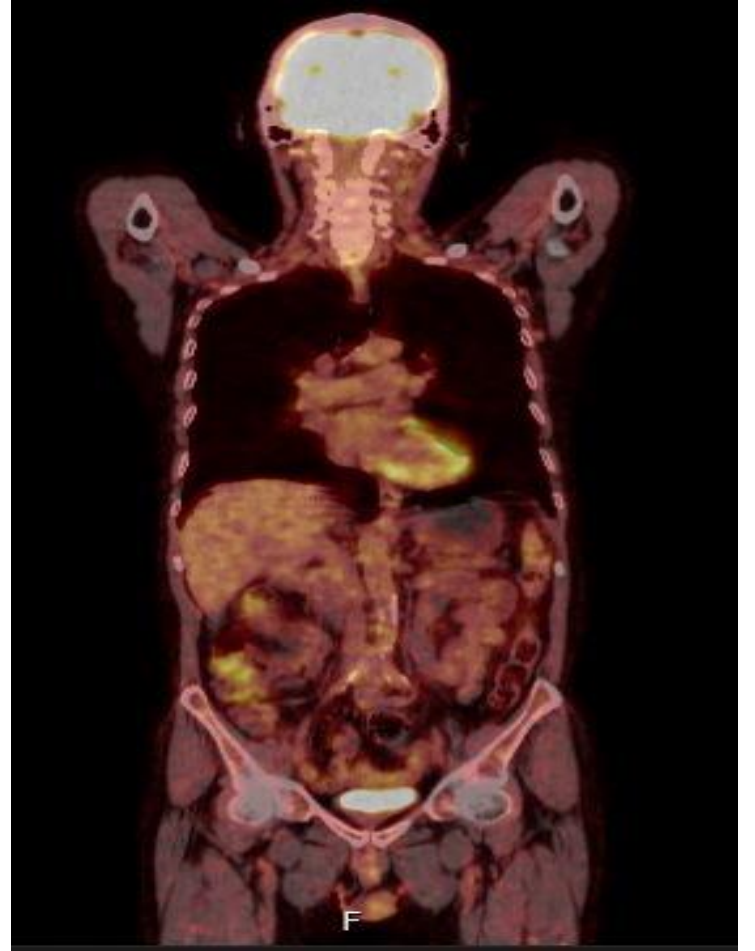
Olgu 5

- 6 k r R-CHOP kemoterapisi 21 günde bir
- Kontrol PET/BT:
- Mediastende preaortik alanda görüntülenen ılımlı hipermetabolik lenf bezi dışında hipermetabolik lenf bezi izlenmemiŐtir. Olguda tama yakın metabolik yanıt gözlenmektedir.
- Sol  st jug ler zincirde, mediastende preaortik bölgede ve batında  olyak düzeyde izlenen, kısmi boyutsal regresyon gösteren lenf bezleri dışında diŐer alanlarda görüntülenen lenfoma tutuluşu ile uyumlu konglomere lenf bezleri tedaviye tam morfolojik yanıt vermiŐtir.
-  nceki tetkikte pelvik kemiklerde izlenen hipermetabolik lezyonlar güncel tetkikte g r nt lenmemiŐtir.

Olgu 5



İlk PET/BT



Kontrol PET/BT

Olgu 5

- Yanıtlı hastaya konsolidasyon amaçlı OKİT kararı
- Önce G-CSF ile mobilizasyon yetersiz kök hücre mobilize olduğu için ardından G-CSF+ pleriksafor ile mobilizasyon
- Ardından OKİT için yatış

Olgu 5

Karmustin 300 mg/m² ==> -6.gün

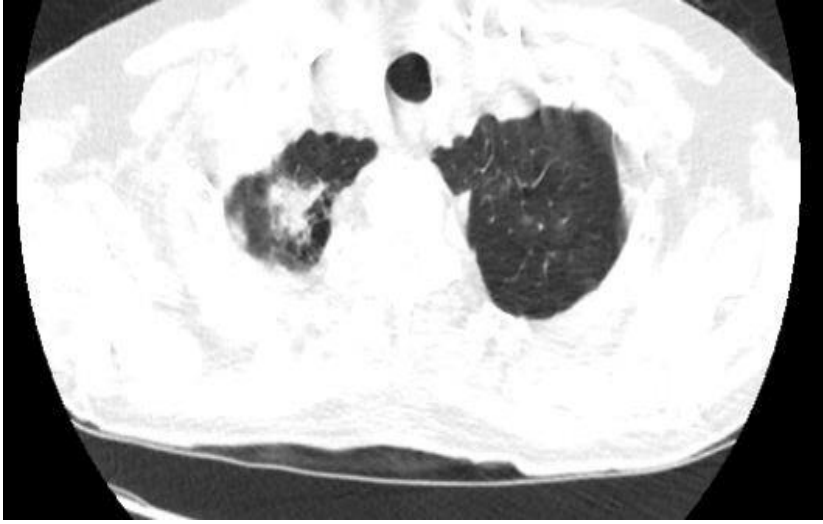
Etoposid 200 mg/m² => -5 ile -2 .gün arasında

Sitarabin 200 mg/m² ==> -5 ile -2.gün arasında

Melfalan 140 mg/m² == -1.gün

Hazırlık rejimi ardından 0.
günde 5x10⁶ CD34+ kök
hücre infüzyonu yapıldı

- OKİT sonrası nötropenik dönemde;
- Nötropenik ateş
- Fungal pnömonik HRCT bulgusu, kan GM:3.23
- Solunum yetmezliği ve sepsis/ septik şok
- Hasta exitus



Olgu 6

- 26 yaş E
- Temmuz 2022'de ayakta çıkan mor renkli kitle ile ortopediye başvurmuş.
- Bx: kaposi sarkomu
- HIV +, CD4:448 hücre/mm³
- PET/BT: servikal, mediastinal, abdominal, aksiller, inguinal LAP'lar, dalakta tutulum
- Servikal LAP bx: mikst sellüler tip Hodgkin Lenfoma

Olgu 6

- Evre IIIAS
- ART başlandı
- ABVD 6 kür planlandı
- Ara değerlendirme PET/BT: bilateral servikal, supra - infraklavikular zincirlerde lenf bezleri metabolik/morfolojik açıdan parsiyel regrese
- Bilateral olarak aksiller fossada, subpektoral ve interpektoral lenf bezleri metabolik/morfolojik açıdan belirgin regrese
- Batında mevcut düşük/ılımlı FDG tutulumu gösteren lenf nodları metabolik/morfolojik olarak stabil yer yer regrese izlenmektedir.
- Sağ inguinal alanda izlenen lenf nodu metabolik/boyutsal olarak parsiyel regrese

Olgu 6

- 6 kür ABVD sonu PET/BT:
- Sağ aksiller fossada artmış FDG tutulumu ve boyut artışı gözlenmektedir (Deuville:4)
- Bilateral üst - orta juguler, bilateral posterior servikal, submandibular, bilateral supra - infraklavikular zincirlerde boyutsal anlamlı değişiklik gözlenmemekle birlikte metabolik açıdan parsiyel regrese (Deuville:1-2)
- Abdominopelvik lenf nodu istasyonlarında mevcut düşük/ılımlı FDG tutulumu gösteren lenf nodları metabolik/morfolojik olarak büyük ölçüde stabildir (Deuville:2)
- USG: reaktif özellikte LAP

HIV ve Lenfoma

- HIV'li bireylerin % 25-40'ında malignite, % 10'u NHL
- AIDS ilişkili en sık malignite NHL
- NHL erkeklerde daha sık
- ART sonrası sıklığı azaldı ve sonra sabit kaldı
- Yerleşimine göre NHL: **sistemik NHL (%80)**, primer SSS lenfoma (%15), primer effüzyon lenfoma (%5)

HIV ve Lenfoma

- En sık alt tipler:
- Burkitt lenfoma % 25, **DLBCL %75**, Plazmablastik lenfoma < % 5, T hücreli NHL % 1-3 , Düşük dereceli B hücreli NHL <% 10
- Patogenez: net değil, immun disregülasyonla EBV, HHV-8, HBV, HCV kontrolü kaybolur, bcl-6, myc ekspresyonu ve TP53 mutasyonu

HIV ve Lenfoma

Risk Faktörleri	
Düşük CD4	Genelde 100 hücre/ μ L
Yüksek viral yük	>100,000 kopya/mL
ART tedavisi	NHL sıklığı azalmıştır
B hücre anormallikleri	B hücrelerde disfonksiyon spesifik patojenlere yanıt azalır, nonspesifik poliklonal B hücrelerle Ig düzeyi artar
Genetik faktörler	CCR5-32 delesyonu ile HIV ilişkili lenfoma riski azalır CXCR-4 kemokin reseptör polimorfizimi riski arttırır
Aile öyküsü	1. derece akrabada lenfoma varsa risk artar

Hodgkin lenfoma, en sık non-AIDS malignitedir

Erkeklerde daha sıktır

Mikst sellüler alt tip daha sıktır

ART tedavisi ile sıklığı değişmemiştir

HIV ve Lenfoma kliniđi

- Daha ileri evre, konstitüsyonel semptomlar, ektranodal tutulum, veya beklenmedik tutulum alanları (kaviteler gibi) sıktır
- LAP, HSM, açıklanamayan sitopeniler, nedeni bilinmeyen ateş, tümör lizis sendromu, hiperkalsemi, artmış LDH
- GIS, KC, Kemik iliği, pleura, SSS tutulumu
- Tanısal tetkikler ve evreleme HIV negatif vakalar gibi
- Tedaviler HIV negatif vakalar gibi
- ART başlanması ve devamı önemli

Ayırıcı Tanı

- İnfeksiyonlar
 - Yaygın mikobakteri ve fungal enfeksiyonlar
- Maligniteler
- Kaposi sarkomu, serviks kanseri, bazal hücreli veya skuamöz hücreli kutanöz maligniteler, akciğer kanseri, hepatoselüler kanser...
- İnflamatuvar durumlar
 - Multisentrik Castleman hastalığı ve sarkoidoz.

Ayırıcı Tanı

- İlaç reaksiyonları
 - İlaç ilişkili ateş, LAP, döküntü,
 - Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS):dermatit, eozinofili ve/veya atipik lenfositoz, ateş, lenfadenopati
- İmmun rekonstitüsyon inflamatuvar sendromu
 - HIV’li bireylerde ART ile önceden var olan tanı konmuş veya konmamış enfeksiyonun kötüleşmesi

Tedavi

- ART
- HIV viral yükündeki azalma, bağışıklık fonksiyonundaki iyileşme→
 - Kemoterapiye daha iyi tolerans
 - Daha az fırsatçı enfeksiyon
 - Genel tedavi sonucunda iyileşme
- Retrospektif ve prospektif klinik veriler bunu doğrulanmış
- ART, HIV ile ilişkili lenfoma hastalarının tedavisinde önemli bir bileşen!
- Kemoterapi sırasında ART'ye devam edilmeli ve hedef saptanamayan kan viral yükü olmalı

Tedavi

- CD4 <100/ μ L kötü prognostik
- ART'ye verilen yanıt, HIV ile ilişkili NHL'de sağ kalım için bağımsız bir risk faktörü
- Proteaz inhibitörü içeren rejimler, bir proteaz inhibitörü içermeyen rejimlere kıyasla kemoterapi rejiminin miyelotoksisitesini \uparrow
- Agresif veya yüksek doz kemoterapi rejimleri kullanılacaksa; integras inhibitörü bazlı rejimlerin kullanımı iyi bir alternatiftir

Profilaksi

KT alan hastalarda ART ile birlikte

- *Pneumocystis jirovecii* için önerilir
- CD4 <50/microL olan vakalarda MAC kompleks profilaksisi
- Nötropenide antibiyotik profilaksisi
- Antiviral ve antifungal düşünülebilir

Sistemik Kemoterapi

- DLBCL: CHOP
- CD4>50 hücre/ μ L rituksimab eklenmeli, CD4<50 hücre/ μ L hastaya göre karar
- Ki 67 proliferasyon indeksi yüksek olanlarda doz ayarlanmış EPOCH
- CODOX-M/IVAC
- SSS tedavi veya profilaksisi
- HL'da ABVD

Sistemik Kemoterapi

- Nüks lenfoma
- ICE, ESHAP, DHAP, veya GDP gibi kurtarma kemoterapileri
- OPKH nakli
- Allojeneik kök hücre nakli sınırlı olguda

