



HIV ve Hematoloji

Dr. Ajda Güneş

HIV ve Hematolojik Anormallikler

- Sitopeniler:

Anemi

Lökopeni

Trombositopeni

- Hematolojik Maligniteler
- Koagulasyon Bozuklukları

- Bazen tanıya giden ilk bulgu !!!
- ART tedavisi ile sitopenilerde düzelme

ENDOSTEAL NICHE

PERIVASCULAR NICHE

HEALTHY

HIV-AFFECTED

Patogenez

1. Direkt Etki

HSPC'lerin HIV ile enfekte olması ve viral proteinlerinin toksik etkileri

2. İndirekt Etki

- Niş hücrelerinin enfeksiyonu ve HIV proteinlerinin etkisi → hematopoez bozulur
- Endotel hücreleri HIV ile enfekte olabilir → sitokin üretimi azalır (IL-6, GM-CSF) → hematopoez baskılanır
- Megakaryositler HIV ile enfekte olabilir → trombositopeni
- Endosteal niş: HIV osteoklast aktivitesini artırır → kemik rezorpsiyonu ↑, Osteoblast fonksiyonları HIV proteinleri ile baskılanır → osteopeni, hematopoez azalması.
- MSC'ler: HIV proteinleri (Tat, Nef) → proliferasyon ve farklılaşma azalması, sitokin dengesizliği
- 3. IL6 ve hepsidin düzeylerinde artış ve demirin biyoyararlanımını azalması
- 4. HIV ile tetiklenen otoantikorlar (ITP)
- 5. İlaç ilişkili Sitopeniler

Herd Candice Lee et al. Consequences of HIV infection in the bone marrow niche *Frontiers in Immunology*

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2023.1163012>

ANEMİ

- Johns Hopkins Clinic Cohort n: 905
 - %27 Hgb: 10 ile 12 g/dL
 - %11 Hgb < 10 g/dL
- ART, 1 yıllık tedavi ile anemi prevelansı %45 azalma
- En sık sebepler:
 - Demir Eksikliği
 - Kronik Hastalık Anemisi
 - Enfeksiyonlar nedeniyle veya ART'a bağlı

İlk Değerlendirme;

- Hemogram
- Periferik yayma
- Retikülosit, haptoglobulin
- Fe, TDBK, ferritin, transferrin satürasyonu
- Vit B12, folik asit
- LDH, bilirubinler
- D ve İ. Coombs testleri

TROMBOSİTOPENİ

- ART öncesi %10-30 sıklıkta
- Trombositopeni ilk bulgusu olabilir.
- Veritabanda 5290 hastadan 31'inde (%0,6) ITP tanısı ve trombosit sayısı $<20 \times 10^9/L$

1) Otoimmün hastalıklar: Sistemik lupus eritematozus, antifosfolipid sendromu v.b.
2) Enfeksiyonlar: Hepatit virüslerine bağlı akut ve kronik enfeksiyonlar (HCV, HBV), HIV, Parvovirüs, CMV, H.pylori enfeksiyonu, diğer sistemik enfeksiyonlar (tüberküloz, brücelloz)
3) İlaçlar
4) Aşılar
5) İmmün yetersizlik sendromları: 'Common variable immune deficiency' (CVID) ve diğer immün yetersizlikler
6) Lenfoproliferatif hastalıklar: kronik lenfositik lösemi, lenfomalar
7) Solid tümörler
8) Transfüzyon (post-transfüzyon purpura)

HIV, hepatit virüsleri (HCV, HBV) serolojisi bakılmalıdır

Olgu 1

- 48 yaş K
- 3 gündür aralıklara tekrarlayan burun kanaması ile acil servise başvuruyor.
- FM: hafif solukluk, organomegali yok. Gövde ve ekstremitlerde peteřiler mevcut.
- WBC: 5670/ L ,
- Hgb: 12,8 gr/dL
- Plt: 3000/ L

Periferik yayma: trombositopeni, ek bulgu yok



N TANı: ITP

Olgu 1

- Viral tetkikler: HIV pozitif
- IVIG 1 gr/kg/gün 2 gün başlandı.
- Metilprednizolon 1mg/kg başlandı.
- Ardından ART tedavisi eklendi.

NÖTROPENİ

- Sıklık: Semptomatik erken dönemde %30, AIDS %50
- Nötropeni ile ilişkili faktörler;
CD4+ T lenfosit sayısı <200 hücre/ μ L
HIV viral yükü >100 000 kopya/mL
İlerlemiş hastalık
- < 0,5-1 $\times 10^9$ /l arası enfeksiyon sıklığı artıyor

1. Olası nötropeni ile ilişkili ilaçlar kesilmeli
2. Enfeksiyon tedavisi başla
3. KİAB ??
4. <0.5 $\times 10^9$ /l G-CSF verilebilir
5 μ g/kg/gün , nötrofil sayısı > 1 $\times 10^9$ /l

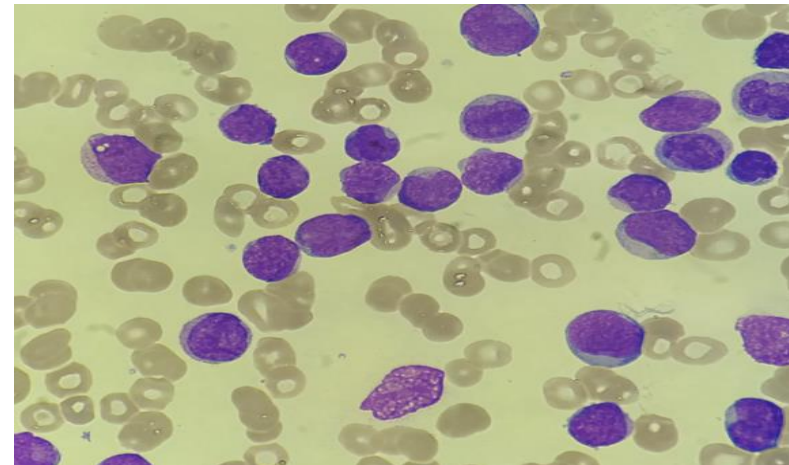
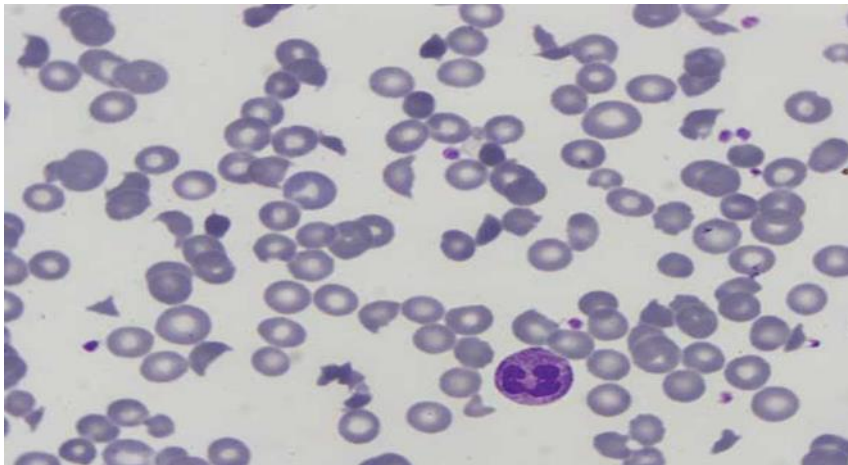
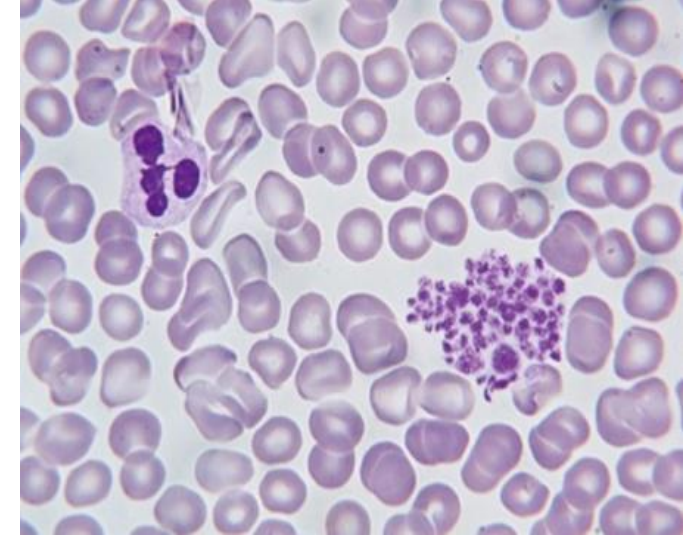
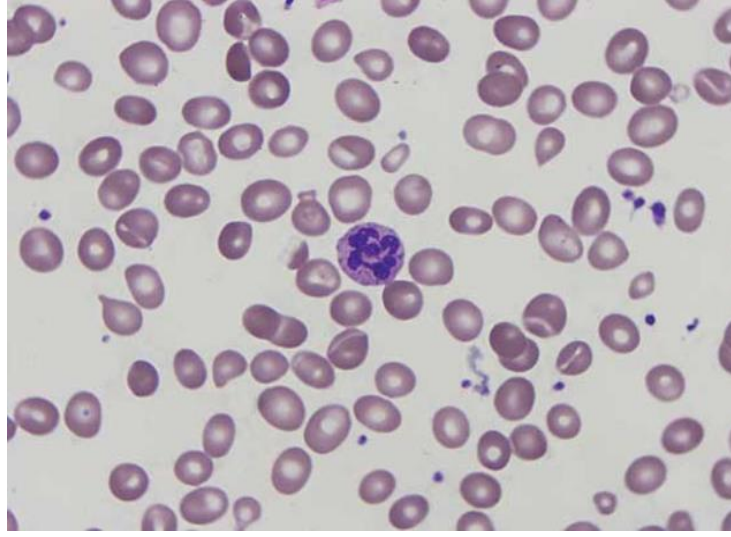
G-CSF ilişkili yan etkiler;
Kemik ağrısı, LDH, serum aminotransferazlar ve ürik asit düzeylerinde yükselme ve nadiren dalak rüptürü

Semptomatik Hastada Sitopeniler

CD4 <200/ μ L ve sitopeni varsa;

- Fırsatçı enfeksiyon
- Malignite
- Hemofagositik lenfositosis
- Trombotik mikroangiopatiler
- Makrositik anemi (Vitamin B12, folik asid eksikliği, tiroid hastalıkları, karaciğer hastalığı, alkol)
- Mikrositik anemi (demir eksikliği ve talasemi)
- İlaç ilişkili sitopeniler

Sitopeni Değerlendirmesinde Periferik Yayma



İlaç İlişkili Sitopeniler

İlaç Sınıfı	İlaç Adı	Sitopeni
Nükleozid/nükleotid ters transkriptaz inhibitörü	Lamivudin, emtrisitabin	Anemi (PRCA)
Nükleozid/nükleotid ters transkriptaz inhibitörü	Zidovudin	Anemi (PRCA), nötropeni Hb <8 g/dL, nötrofil <0.75 × 10 ⁹ /L ise kaçınılmalı
Antiviral	Gansiklovir, valgansiklovir	Nötropeni, trombositopeni, pansitopeni
Sülfonamid	Kotrimoksazol (Bactrim)	Megaloblastik anemi, idiosenkratik nötropeni, trombositopeni
Antitüberküloz	İsoniazid	Sideroblastik anemi (piridoksin ile düzelir), PRCA, ciddi nötropeni
Antitüberküloz	Rifampisin	Trombositopeni
Antitüberküloz	Rifabutin	Hafif-şiddetli nötropeni
Antifungal	Amfoterisin B	Anemi, lökopeni, ciddi trombositopeni
Antifungal	Flukonazol	Trombositopeni

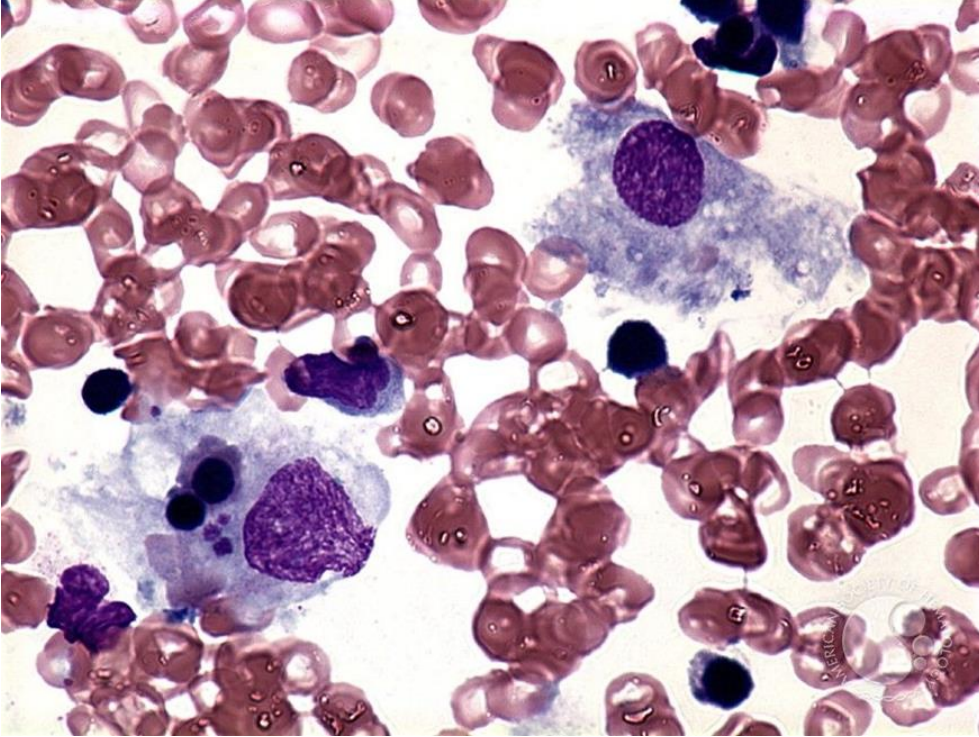
Olgu 2

- 52 yaş erkek
- Ateş, halsizlik ve genel durum bozukluğu
- Ek hastalık ve ilaç kullanım öyküsü yok.
- FM: Ateş: 38.8 C°, organomegali ve LAP yok
- **WBC:3000/ L** , Hgb: 15 gr/dL, **Plt: 50000/ L**

Olgu 2

- Periferik yayma: lökopeni ve trombositopeni, ek bulgu yok
- Kreatinin: 1.8 mg/dL
- **Ferritin 69,717 ng/mL**
- Tüm vücut BT: Uylukta subkutan abse
- Viral tetkikler: HIV +
- Antibiyotik ve ART tedavisi başlandı

KİAB

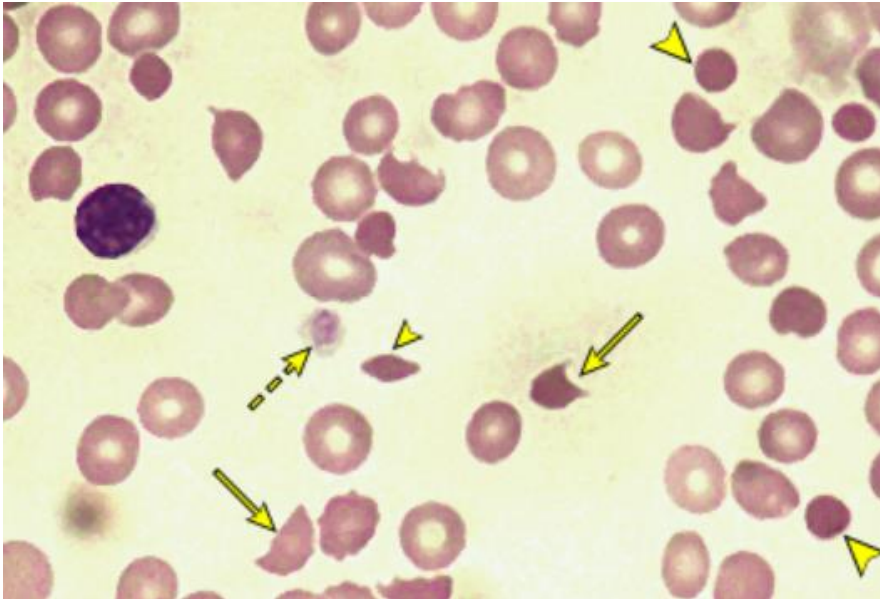


HLH Tanı Kriterleri

Kriter	Tanım
Ateş	$\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
Splenomegali	≥ 2 cm kostal kenarın altında
Sitopeniler (≥ 2 'si)	- Hemoglobin < 90 g/L (< 100 g/L yenidoğanda) - Trombosit $< 100 \times 10^9$ /L - Nötrofil $< 1 \times 10^9$ /L
Hipofibrinojenemi / Hipertrigliseridemi (≥ 1)	- Fibrinojen ≤ 1.5 g/L - Trigliserid ≥ 3.0 mmol/L
Hiperferritinemi	≥ 500 $\mu\text{g/L}$
Hemofagositoz	Kemik iliği veya diğer dokularda

HIV ve Trombotik Mikroanjiyopatiler

- TTP
- İlaç ilişkili TMA
- HUS
- HIV ilişkili TMA!!!



CBC, retikülosit sayımı, LDH, haptoglobulin, bilirubin, periferik yayma	Trombositopeni, hemolitik anemi ve şistositlerin varlığı TMA'yı gösterir.
PT, aPTT, fibrinojen, D-dimer	Uzamış PT, aPTT, düşük fibrinojen ve artmış D-dimer, DIC varlığını gösterir.
ALT, AST, kreatinin, idrar analizi, kardiyak troponin (ayrıca EKG)	Anormallikler organ hasarını gösterir.
ADAMTS13 aktivitesi	Aktivite <20 (özellikle <10) TTP'yi destekler.

Lenfomalar

- Diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL), dünya çapında yetişkinlerde en sık görülen lenfoid malignite ve en sık görülen HIV ile ilişkili lenfomadır. Bunu Burkitt lenfoma/lösemi (BL), Primer SSS Lenfoma, HL ve plazmablastik lenfoma izlemektedir.
- Kombine antiretroviral tedavilere rağmen HL, HIV pozitif ve AIDS' i olan bireylerde genel popülasyona göre 10 kat sık görülmektedir
- NHL, edinsel immun yetmezlik sendromunda (AIDS) ölüm nedenlerinin başında gelir ve tüm ölümlerin %25' inden sorumludur
- ART ile mortalite ve prognoz iyileşme



NCCN Guidelines Version 3.2025

HIV-Related B-Cell Lymphomas

TREATMENT

ART can be administered safely with chemotherapy, but consultation with an HIV specialist or pharmacist is important to optimize compatibility. With continued development of new ARTs, effective alternatives are often available to patients when the existing ARTs are expected to affect metabolism of or share toxicities with chemotherapy. In general, avoidance of zidovudine, cobicistat, and ritonavir is strongly recommended. Concurrent ART is associated with higher CR rates (Barta S, et al. Blood 2013;122:3251-3262). Patients with HIV-related DLBCL receiving ART are suitable candidates for CAR T-cell therapies with appropriate supportive care measures for HIV control. For principles of concurrent HIV management and supportive care, see the [NCCN Guidelines for Cancer in People with HIV](#).^e

- DLBCL
- HHV8-positive DLBCL, NOS
- PEL

- First-line therapy - See [Suggested Treatment Regimens \(HIVLYM-A\)](#)^e
- G-CSF for all patients
- IT therapy as per [BCEL-A 3 of 3](#)
- If CD20-, rituximab is not indicated
- If CD4 <50, maximize supportive care and monitor closely for cytopenias and infections while administering lymphoma therapy

For relapse, see
• <12 mo ([BCEL-7](#))
• >12 mo ([BCEL-8](#))
or
Bortezomib-ICE ± rituximab
(category 2B)

Plasmablastic lymphoma^g

- Standard CHOP is not adequate therapy
- First-line therapy - See [Suggested Treatment Regimens \(HIVLYM-A\)](#)^e
- Consider HDT/ASCR in first complete remission in select patients with high-risk disease^h
- IT therapy as per [BCEL-A 3 of 3](#)

For relapse,
Brentuximab vedotin
or
See BCEL-C second-line
therapy (without rituximab)

Olgu 3

- 49 yaşında erkek hasta
- Ekim 2020’de sağ aksiller lenf nodu biyopsi sonucu ile başvurdu
- Fizik muayene; servikal bölgede sert ve fikse yapıda olan 2 cm.’lik lenf nodları dışında olağan bulgular. Organomegali yok
- Özgeçmiş; bilinen hastalık yok
- Soygeçmiş; babada hipertansiyon

PATOLOJİ SONUCU

YUMUŞAK DOKU, TRUCUT BİYOPSİ, AKSİLLA, SAĞ; DİFFÜZ BÜYÜK B HÜCRELİ LENFOMA (ICD-O: 9680/3)

İmmünohistokimyasal bulgular Hans algoritmasına uyarlandığında **germinal merkez kökenli B hücre"** fenotipi ile uyumlu bulunmuştur. Ayrıca immünohistokimyasal olarak CD10 ve bcl-6 pozitifliği izlenen olguda, santroblastik hücrelerin diffüz infiltrasyonu saptanmıştır. Bu nedenle folliküler lenfomadan transformasyon yönünde kuşku duyulmuştur.

CD10 : neoplastik büyük lenfoid hücreler yaygın pozitif
Bcl-6 : neoplastik büyük lenfoid hücreler yaygın pozitif
c-myc : neoplastik büyük lenfoid hücrelerin %30 dolayında bir kısmı pozitif
HHV8 : neoplastik büyük lenfoid hücreler negatif
EBER negatif
Ki67 %90

Hastadan rutin biyokimya testleri, hemogram, viral seroloji (HBV, HCV, HIV) tetkikleri evrelemeye yönelik LDH, PET/BT, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi
Kemoterapi öncesi EKG, kardiyoloji konsültasyonu

Planlandı

VİRAL SEROLOJİ

Tetkik Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Aralığı/Karar Sınırı*
Anti HBc IgG	NEGATİF			
Anti HBs (kantitatif)	NEGATİF	Y	mIU/mL	10 - 1000
Anti HIV 1+2 Doğrulama	SONUCU LAB.'DAN ALINIZ.	K		
Anti HIV Tarama	Sonucu Lab,dan Alınız .	Y		NEGATİF Riskli davranış varsa anti-HIV testinin 4-6 hafta sonra tekrarlanması veya RNA testi önerilir.

HEMOGRAM- BİYOKİMYA

WBC= 5480 / μ L
Nötrofil= 3540/ μ L
Lenfosit= 1340/ μ L
Hb= 15.3 g/dL
Htc= %45.2
Plt= 153 / μ L

KCFT Normal
BFT Normal
LDH= 444 U/L
Sedim=14 mm
Ferritin=193 μ g/L
CRP=2,59 mg/L

Kardiyolojik değerlendirme;
Normal EF=65
EKG Normal

Kemik iliği aspirasyonu ve
biyopsisinde hastalık infiltrasyonu
saptanmadı

Hasta HIV seropozitifliğine yönelik olarak enfeksiyon hastalıklarına yönlendirildi
Hastaya antiretroviral tedavi başlandı

CD4 düzeyi 78

PET/BT

Baş ve boyun yapıları incelendiğinde; **nazofarinkste heterojen artmış FDG tutulumu (SUVmax:6.3) ile palatin tonsillerde hipermetabolik görünüm (SUVmax:6.6) mevcuttur.**

Toraks kesitlerinde; **sağ aksiller fossada en geniş yerinde metabolik boyutu yaklaşık 18x 10.5 x 15.8 cm ölçülen, çevresinde satellit nodüler lezyonlar eşlik eden lobule konturlu hipermetabolik (SUVmax: 36.9) gross kitle lezyonu dikkat çekmektedir. Lezyon anterior rotator kaf ve supra-infraskapuler kas planlarına invaze görünümündedir.** Ayrıca humerus proksimalini anteriorda çevrelemekle birlikte kemik destrüksiyon bulguları eşlik etmemektedir. Sol aksiller alanda kısa aksları < 1cm, kalın korteksli ve ılımlı artmış metabolik aktivite gösteren (SUVmax:3.2) kuşkulu lenf nodları gözlenmiştir.

Abdomino-pelvik görüntülerde; **Dalak karaciğer parankim düzeyinin hafif üzerinde FDG tutulumu göstermektedir (SUVmax: 3.2).**



**ANN ARBOR EVRE- 4 (dalak tutulumu ve kas invazyonu),
IPI SKORU 2 puan (ileri evre ve LDH yüksekliği); orta- düşük risk**

- Hastaya rituksimab- siklofosfamid- doksorubisin- vinkristin- prednol içeren R-CHOP rejimi başlandı
- 21 günde bir olmak üzere kemoterapi verildi eş zamanlı antiretroviral tedaviye de devam edildi. Tedaviyi iyi tolere etti, nötropenik ateş atağı yaşanmadı
- 4. kür sonrası yapılan interim PET/BT

Önceki tetkikte sağ aksiller fossada mevcut, lenfoma tutulumu ile uyumlu kas dokularında hipermetabolik gross kitle lezyonu büyük oranda metabolik ve midede rezidüel artmış FDG tutulumuna sahip yumuşak dokulara yaygın metabolik aktiviteye sahip birkaç adet nodüler lezyonlar izlenmiştir.

Tama yakın yanıt

- Önceki tetkikte sağ aksilida hipermetabolik aktiviteye sahip lenf bezleri boyutsal ve metabolik açıdan regresedir.

- Dalakta önceki tetkikte görüntülenen karaciğere göre rölatif artmış metabolik aktivite regresyon göstermiştir.

- Tedavi boyunca bactrim profilaksisi verildi
- Hastanın tedavisi 6 küre tamamlandı
- Tedavi sonu PET-BT tam yanıt
- Hasta tedavisiz remisyonda takipli

- HIV-ilişkili lenfoması olan hastaların büyük çoğunluğu, HIV ile enfekte olmayan bireyler gibi tedavi edilmektedir
- Tüm HIV pozitif hastalar, antineoplastik tedavi sırasında cART tedavisi devam edilmeli
Ritonavir veya kobicistat içeren antiretroviral rejimlerden, ilaç-ilaç etkileşimleri nedeniyle, kaçınılmalıdır.
- CD20+ Lenfomalarda rituksimab verilmelidir
- HIV enfeksiyonu, lenfoma hastalarının HDC-ASCT/CAR T tedavilerine alınmasına engel değildir. Genel popülasyonda uygulanan aynı uygunluk kriterleri, HIV pozitif hastalar için de geçerlidir.
- Standart antibiyotik profilaksisi uygulanabilir. CD4 sayısı $\leq 50/\mu\text{L}$ olan hastalarda fırsatçı enfeksiyon profilaksisinin, mevcut HIV tedavi kılavuzlarına göre, en üst düzeye çıkarılması gerekir.

Özetle,

- HIV, hematolojik anormallikler sık görülür.
- En sık bulgular: Anemi, lökopeni, trombositopeni ve koagülopati
- ART tedavisi ile hematolojik anormalliklerde belirgin düzelme sağlanır.
- HIV ile ilişkili lenfoma mortalite açısından kritik öneme sahiptir. ART tedavileri ile birlikte standart tedavi yaklaşımları planlanır.
- Multidisipliner yaklaşım (hematoloji, enfeksiyon hastalıkları...) şarttır.



6. TÜRKİYE EKMUD HIV AKADEMİSİ

12-14 Eylül 2025 Anemon Ege Otel · İZMİR



Teşekkürler...